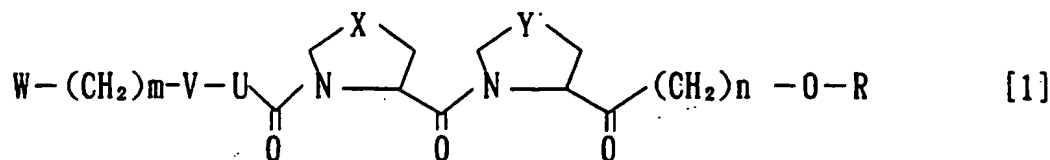




特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 207/16, 277/06, 417/06, 417/14, A61K 31/40, 31/425, 31/445, 31/535		A1		(11) 国際公開番号 WO 94/12474	
				(43) 国際公開日 1994年6月9日 (09.06.94)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01687 (22) 国際出願日 1993年11月17日 (17. 11. 93) (30) 優先権データ 特願平 4/333899 1992年11月20日 (20. 11. 92) JP 特願平 5/89775 1993年4月16日 (16. 04. 93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) [JP/JP] 〒140 東京都品川区東品川四丁目12番62号 Tokyo, (JP) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 小林孝次 (KOBAYASHI, Koji) [JP/JP] 赤松 稔 (AKAMATSU, Minoru) [JP/JP] 矢田伸二 (YATA, Shinji) [JP/JP] 阿部博行 (ABE, Hiroyuki) [JP/JP] 砥出勝雄 (TOIDE, Katsuo) [JP/JP] 小淵基弘 (KOGAYU, Motohiro) [JP/JP] 内田逸郎 (UCHIDA, Itsuo) [JP/JP] 〒569 大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka, (JP)			(74) 代理人 弁理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湯木ビル Osaka, (JP) (81) 指定国 CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書		
(54) Title : COMPOUND WITH PROLYL ENDOPEPTIDASE INHIBITOR ACTIVITY AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF					
(54) 発明の名称 プロリルエンドペプチダーゼ阻害活性を有する化合物およびその医薬用途					
$W-(CH_2)_m-V-U-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-N\begin{array}{c} \diagup X \\ \diagdown \end{array}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-N\begin{array}{c} \diagup Y \\ \diagdown \end{array}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-(CH_2)_n-O-R \quad [1]$					
(57) Abstract					
<p>A compound represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: R represents hydrogen or acyl; U represents -O-, -CHR¹- or -NR²-, wherein R¹ represents hydrogen or heterocycle, and R² represents hydrogen or lower alkyl substituted by lower alkoxy-carbonyl; V represents -O-, -S-, -CHR³- or -NR⁴-, wherein R³ represents hydrogen or lower alkoxy-carbonyl, and R⁴ represents hydrogen, lower alkyl or acyl; W represents methyl, heterocycle or optionally substituted phenyl; X and Y, which may be the same or different from each other, represent each -CH₂- or -S-; m represents an integer of 0 to 6; and n represents an integer of 1 to 4. The compound has a specifically potent inhibitory activity against prolyl endopeptidase and suppresses the decomposition and deactivation of TRH, substance P, neurotensin, vasopressin, and so forth. Hence it can be used for preventing and/or treating dementia and amnesia including Alzheimer's disease.</p>					

一般式〔1〕



〔式中、Rは水素原子又はアシル基であり；

Uは $-O-$ 、 $-CHR^1-$ 又は $-NR^2-$ であり（ここで R^1 は水素原子又はヘテロ環であり、 R^2 は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基である）；

Vは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CHR^3-$ 又は $-NR^4-$ であり（ここで R^3 は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基であり、 R^4 は水素原子、低級アルキル基又はアシル基である）；

Wはメチル基、ヘテロ環又は置換されていてもよいフェニル基であり；

Xは及びYは同一又は異なって $-CH_2-$ 又は $-S-$ であり；

mは0～6の整数であり；

nは1～4の整数である〕で示される化合物又はその医薬上許容される塩。

本発明に係わる化合物は、プロリルエンドペプチダーゼに対して特異的に強い阻害活性を有し、TRH、サブスタンスP、ノイロテンシン、バソプレシン等の分解、不活性化を抑制する。従ってアルツハイマー病を含む痴呆及び健忘症の予防及び／又は治療に用いることができる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	FI	フィンランド	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナファソ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	GA	ガボーン	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GE	ジョージア	MD	モルドバ	SK	スロバキア共和国
BY	ベラルーシ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
CA	カナダ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダードトバゴ
CI	コートジボワール	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
CZ	チェコ共和国						

明 細 書

プロリルエンドペプチダーゼ阻害活性を有する化合物 およびその医薬用途

技術分野

本発明はプロリルエンドペプチダーゼ阻害活性を有する新規化合物に関するものであり、医薬の分野で利用される。

背景技術

高齢化社会の到来に伴い老人医療の問題が重要視されてきており、なかでも老人性痴呆は社会的にも深刻な問題となってきた。そして、これに対応するべく新たな医薬品の開発が種々なされている。しかしながら、これまでの健忘症や痴呆等の治療薬は、その作用メカニズムから脳循環改善薬、脳代謝賦活薬或いは脳機能改善薬といった曖昧な表現が多く、いずれも意欲障害、感情障害、行動異常など周辺症状の改善には有効であるが、記憶障害や見当識障害など痴呆の中核症状に対しては、その効果が必ずしも明確ではなく、より確実な作用効果をもたらす薬剤の開発が望まれている。

一方、プロリルエンドペプチダーゼ (Prolyl endopeptidase; EC. 3. 4. 21. 26) は、プロリンを含むペプチドに作用する酵素であり、プロリンのカルボキシル基側を特異的に切断することが知られている。本酵素は、サイトロロビン放出ホルモン (TRH) やサブスタンスP、ノイロテンシンなどの神経伝達物質に作用するとともに、学習、記憶の過程に関与しているとされているバソプレシンにも作用し、これらを分解、不活性化することが知られている。

これらの知見から、本酵素に特異的な阻害活性を有する化合物を得ることができればこれら化合物は、バソプレシン等の分解、不活性化を抑制し、痴呆の中核症状に直接作用する薬剤として、健忘症又は痴呆の予防や治療に応用できる可能性が期待され (生化学、55、831(1983):日薬理誌、89、243(1987): J. Pharmacobio-Dyn.、10、730(1987) 参照)、またTRH、サブスタンスP、ノイロテンシンなどのホルモン、神経伝達物質の分解、不活性化を抑えることにより、これらの物質の分解、不活性化に帰因する諸疾患の症状改善にも有効性を示すこ

とが期待される。最近になってin vitro、in vivo 実験においてベータアミロイドタンパク質が神経毒性作用を示すことによってアルツハイマー病の発症に本質的に重要な役割を果たすことが示された。プロリルエンドペプチダーゼはアミロイド前駆タンパク質からのベータアミロイド切り出し酵素であるとの仮説 (FEBS Lett., 260, 131-134(1990))、或いはベータアミロイドタンパク質の神経毒性作用はサブスタンスPによって抑えられるという実験事実 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 7247-7251(1991)) から、プロリルエンドペプチダーゼ阻害剤はアルツハイマー病の有効な治療薬となりうると考えられる。

従来よりプロリルエンドペプチダーゼ阻害剤に関する開発が種々行われており、例えば、特開昭62-148467号公報、特開昭64-42475号公報、特開昭64-6263号公報、特開平1-230578号公報又は特開平2-28149号公報等には各種のプロリン誘導体が記載、開示されている。

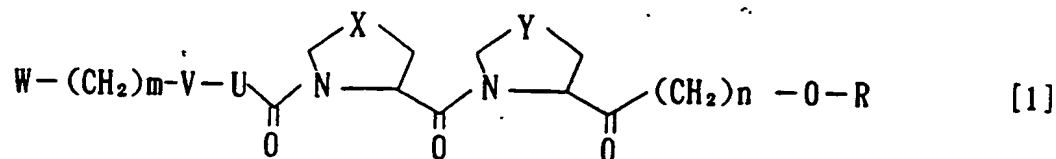
発明の開示

本発明の目的は、特異的かつ強力なプロリルエンドペプチダーゼ阻害活性を有する新規化合物を提供することである。

本発明の他の目的は、プロリルエンドペプチダーゼ阻害剤として有用な医薬組成物、具体的には痴呆の中核症状に直接作用する薬剤、即ち健忘症や痴呆の予防、治療に有効な医薬を提供することである。また本発明化合物はアルツハイマー病の治療薬としてもその有用性が期待される。

本発明者らは、前述の知見に基づき、アミノ酸、特にプロリン残基及びチオプロリン残基の組み合わせにより形成されるジペプチド残基をフラグメントとして有し、プロリルエンドペプチダーゼの作用を特異的にかつ強く阻害する化合物を見出すべく鋭意研究を重ねた結果、後記一般式〔1〕で示される新規化合物が、特異的かつ強力なプロリルエンドペプチダーゼ阻害活性を有することを見出し、本発明を完成した。

本発明は、下記一般式〔1〕



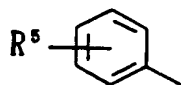
〔式中、

Rは水素原子又はアシル基であり；

Uは $-O-$ 、 $-CHR^1-$ 又は $-NR^2-$ であり（ここで R^1 は水素原子又はヘテロ環であり、 R^2 は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基である）；

Vは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CHR^3-$ 又は $-NR^4-$ であり（ここで R^3 は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基であり、 R^4 は水素原子、低級アルキル基又はアシル基である）；

Wはメチル基、ヘテロ環又は



であり、（ここで R^5 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、水酸基又は低級アルコキシ基である）；

X及びYは同一又は異なって $-CH_2-$ 又は $-S-$ であり；

mは0～6の整数であり；

nは1～4の整数である〕で示される化合物又はその医薬上許容される塩に係わる。

また本発明は、上記一般式〔1〕で示される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有するプロリルエンドペプチダーゼ阻害剤として有用な医薬組成物に係わる。

上記一般式〔1〕で示される化合物の好ましい例としては、下記のものが挙げられる。

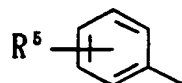
(1) 一般式〔1〕において、

Rは水素原子又はアシル基であり；

Uは $-O-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-NH-$ であり；

Vは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-NH-$ であり；

Wはメチル基又は



であり、（ここでR⁵は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、水酸基又は低級アルコキシ基である）；

X及びYは同一又は異なって $-CH_2-$ 又は $-S-$ であり；

mは0～6の整数であり；

nは1～4の整数である上記一般式〔1〕で示される化合物又はその医薬上許容される塩。

(2) 一般式〔1〕において、Rが水素原子、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、フェニルアセチル基又はフェニルプロピオニル基である上記一般式〔1〕で示される化合物又はその医薬上許容される塩。

(3) Rが水素原子、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、フェニルアセチル基又はフェニルプロピオニル基である前記(1)の化合物又はその医薬上許容される塩。

なお、本明細書において使用する各種置換基の定義は以下の通りである。

「低級アルキル基」とは炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、ネオヘキシル基等である。好ましくは、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基で、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチ

ル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基である。

「低級アルコキシ基」とは、炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基を意味し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、ネオヘキシルオキシ基等である。好ましくは、炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基で、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基である。

「低級アルコキシカルボニル基」とは、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基を意味し、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基、ネオヘキシルオキシカルボニル基等である。好ましくは、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基で、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基である。

「低級アルコキシカルボニル低級アルキル基」とは、上記のごとき低級アルコキシカルボニル基で置換された炭素数1～5のアルキル基であり、具体的にはメトキシカルボニルメチル基、2-(メトキシカルボニル)エチル基、3-(メトキシカルボニル)プロピル基、エトキシカルボニルメチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、3-(エトキシカルボニル)プロピル基、プロポキシカルボニルメチル基、2-(プロポキシカルボニル)エチル基、3-(プロポキシカルボニル)プロピル基等である。

「アシル基」とは、炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状のアルカノイル基、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、バレリル基、イソバレリル基、カプロイル基、イソカプロイル基等；酸素、窒素および硫黄から選ばれるヘテロ原子を含んでもよい炭素数3～11のアリールカルボニル基、例えばベンゾイル基、ナフトイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基、テノイル基、フロイル基、ピロリルカルボニル基、ピラゾリルカルボニル基、イミダゾリルカルボニル基、ピラジニルカルボニル基、ピリミジニルカルボニル基、トリアゾリルカルボニル基、チアゾリルカルボニル基、ベンゾフラニルカルボニル基、インドリルカルボニル基、ベンゾトリアゾリルカルボニル基等；酸素、窒素および硫黄から選ばれるヘテロ原子を含んでもよい炭素数4～14のアリールアルカノイル基、例えばフェニルアセチル基、フェニルプロピオニル基、ナフチルアセチル基、ナフチルプロピオニル基、ピリジルアセチル基、チエニルアセチル基、チエニルブチリル基、イミダゾリルアセチル基、チアゾリルアセチル基、インドリルアセチル基、インドリルプロピオニル基等であり、好ましくは炭素数2～5のアルカノイル基、例えばアセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、バレリル基、イソバレリル基等；酸素、窒素および硫黄から選ばれるヘテロ原子を含んでもよい炭素数4～7のアリールカルボニル基、例えばベンゾイル基、ニコチノイル基、イソニコチノイル基、テノイル基、フロイル基、ピロリルカルボニル基、ピラゾリルカルボニル基、イミダゾリルカルボニル基、ピラジニルカルボニル基、ピリミジニルカルボニル基、チアゾリルカルボニル基等；酸素、窒素および硫黄から選ばれるヘテロ原子を含んでもよい炭素数5～9のアリールアルカノイル基、例えばフェニルアセチル基、フェニルプロピオニル基、ピリジルアセチル基、チエニルアセチル基、チエニルブチリル基、イミダゾリルアセチル基、チアゾリルアセチル基等である。特に好ましくは、炭素数2～5のアルカノイル基、例えばアセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基等；炭素数4～7のアリールカルボニル基、例えばベンゾイル基等；炭素数5～9のアリールアルカノイル基、

例えばフェニルアセチル基、フェニルプロピオニル基等である。上記のアリールカルボニル基及びアリールアルカノイル基におけるアリール環には1～3個の置換基が存在してもよく、その置換基としてはハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素である。

「ヘテロ環」とは、酸素、窒素および硫黄から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和の4～7員環を意味し、具体的にはピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イソキサゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、アゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ホモピペリジン等である。

「アミノ保護基」とは、通常のアミノ酸化学で用いられる保護基であり、アミノ基を諸反応から保護するものであれば、いかなる保護基でも採用し得る。例えば、tert-ブトキシカルボニル (Boc) 基、ベンジルオキシカルボニル (Cbz) 基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc) 基、トリフルオロアセチル基、トリチル基、ベンジル基及びp-メトキシベンジル基等が挙げられる。

「カルボキシ基保護基」とは、カルボキシ基とエステルを形成する、例えば、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンジル基、フェナシル基、トリクロロエチル基、p-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基等であり、これも通常この分野で使用されるものならいずれも使用可能であり、特にこれらに限定されるものではない。

「水酸基の保護基」とは、水酸基をシリルエーテル、アルキルエーテル又はエステルとなし、諸反応から水酸基を保護するものである。シリルエーテル系保護基としては、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等が挙げられ、アルキルエーテル系保護基としては、p-メトキシフェニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、tert-ブチル基、トリチル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-メトキシエトキシ

メチル (MEM) 基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、テトラヒドロピラニル (THP) 基等が挙げられ、エステル系保護基としては、アセチル基、ベンゾイル基等が挙げられる。これらも、通常この分野で使用されるものならいずれも使用可能であり、特にこれらに限定されるものではない。

「-V-U-」の具体的な結合例としては、-NH-NH-、-NH-CH₂-、-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-S-CH₂-、-O-CH₂-等であり、好ましくは-NH-CH₂-、-CH₂-NH-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-S-CH₂-又は-O-CH₂-である。

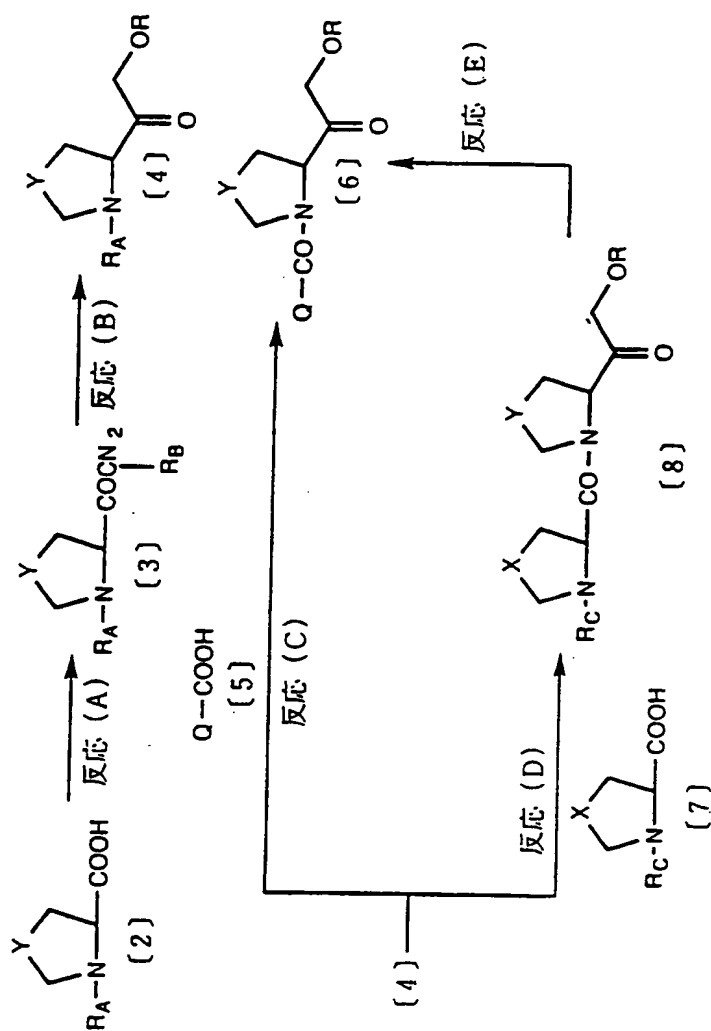
「医薬上許容される塩」とは、医薬の分野で慣用の無毒性塩であり、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸付加塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸付加塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等のアミノ酸との塩等が含まれるが、これらに限定されるものではない。

次に一般式〔1〕で示される化合物の製造方法について説明する。なお、目的化合物〔1〕又はその塩は以下に説明される製造方法によって製造することができるが、目的化合物〔1〕又はその塩の製造方法は下記製造方法に限定されるものではない。

製造方法1

製造方法1における一般式〔6〕で示される化合物は、一般式〔1〕におけるnが1の場合と同義である。

製造方法 1



ここで、R、W、V、U、X、Y及びmは前記と同義である。R_A及びR_Bはアミノ保護基であり、例えばベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基等が挙げられるが、反応を妨げない限りいかなるアミノ保護基であってもよい。R_BはH又はトリメチルシリル基を意味する。

反応(A)

一般式〔2〕で示される化合物を対応する混合酸無水物或いは酸クロリドへ誘導したのち、既存の方法で得られるジアゾメタン-ジエチルエーテル溶液或いは(トリメチルシリル)ジアゾメタン-ヘキサン又は塩化メチレン溶液と-20℃から室温、好ましくは0℃で反応させることによって、ジアゾケトン〔3〕を得る。

上記の混合酸無水物は、不活性溶媒中で第3級アミン(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン)の存在下に、上記化合物〔2〕と酸ハライド(例えば、ピバロイルクロリド、トシルクロリド)又は酸誘導体(例えば、クロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル)を-20℃~40℃で反応させることによって得られ、単離することなくジアゾメタン或いは(トリメチルシリル)ジアゾメタンとの反応に用いることができる。

また、上記の酸クロリドは、無溶媒又は不活性溶媒中で、上記化合物〔2〕と酸ハライド(例えば塩化チオニル、オキザリルクロリド)を-20℃~40℃で反応させることによって得られる。なお本反応は第3級アミン(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン)存在下でも進行し得る。得られた酸クロリドは単離することなくジアゾメタン或いは(トリメチルシリル)ジアゾメタンとの反応に用いることができる。ここで述べる不活性溶媒とは、反応を妨げることをしない溶媒を意味する。以下についても同義である。

反応(B)

一般式〔3〕で示される化合物を水、或いは水と水に可溶な溶媒(例えば、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド)との混合溶液中、50℃~120℃で加熱することによ

て化合物〔4〕（ $R=H$ ）が得られる。なお、本反応において触媒として、銅塩（例えば硫酸銅、塩化銅、酢酸銅）、ロジウム塩（例えば酢酸ロジウム、塩化ロジウム）或いはパラジウム塩（例えば酢酸パラジウム、塩化パラジウム）を用いることができる。

また、一般式〔3〕で示される化合物を、酢酸中、 $50^{\circ}\text{C}\sim 120^{\circ}\text{C}$ に加熱することによって化合物〔4〕（ $R=\text{COCH}_3$ ）を得ることができる。本反応においても前述の触媒を用いることができる。

化合物〔4〕（ $R=H$ ）は上述の化合物〔4〕（ $R=\text{COCH}_3$ ）を水或いはアルコール（例えばメタノール、エタノール）中、 -20°C から還流温度、好ましくは 0°C から室温にて、塩酸等の酸、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下で加水分解することによっても得られる。

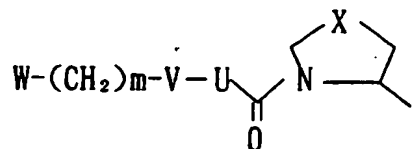
また化合物〔4〕（ $R=H$ ）を公知の方法に従って、すなわちカルボン酸ハライド或いはカルボン酸無水物と反応させることによってアシル誘導体（ $R=\text{アシル基}$ ）が得られる。

反応（C）

一般式〔4〕で示される中間体のアミノ保護基 R_A を公知の方法に従って除去し、これを一般式〔5〕で示される化合物と縮合反応させて、目的化合物〔6〕を得るものである。

アミノ保護基 R_A が例えばtert-ブトキシカルボニル基（Boc基）である場合、一般式〔4〕で示される中間体を、公知の方法により臭化水素酸／酢酸、塩酸／1,4-ジオキサン、蟻酸、塩酸／酢酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸／酢酸等を用い、 $-30^{\circ}\text{C}\sim 70^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ で酸処理することによりアミノ保護基 R_A を除去できる。

次に、この様にして得られた脱保護体を、常法により化合物〔5〕と縮合反応させて目的化合物〔6〕を得る。なお、ここでQは



で示される基を意味する。なお化合物〔6〕は一般式〔1〕における $n = 1$ の化合物である。

このペプチド形成反応はそれ自体公知の手法を採用できる。通常使用できる手法としては、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、水溶性カルボジイミド塩酸塩 (1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDC·HCl)) 等の縮合剤を使用する方法、活性エステル法、混合酸無水物法及び酸アジド法等が挙げられる。反応は不活性溶媒中、 -20°C から加温下で行う。好適な溶媒としてはクロロホルム、ジエチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等を用いることができる。

活性エステル法は、上記化合物〔5〕を不活性溶媒中で、DCCの存在下、p-ニトロフェノール、チオフェノール、p-ニトロチオフェノール、N-ヒドロキシスクシンイミド等と反応させることによって活性エステル (例えば、N-ヒドロキシスクシンイミドとのエステル) となし、これを単離又は単離することなく、更に上記の脱保護体と不活性溶媒中 $-20^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させてペプチド結合を形成するものである。

混合酸無水物法は、不活性溶媒中で第三級アミン (例えば、ピリジン、トリエチルアミン) の存在下に、上記化合物〔5〕と酸ハライド (例えば、ピバロイルクロリド、トシルクロリド、オキサリルクロリド) 又は酸誘導体 (例えば、クロロ蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル) を $-20^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより混合酸無水物となし、更にこの混合酸無水物を上記の脱保護体と $-20^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させてペプチド結合を形成するものである。

また、縮合剤を使用する方法は、不活性溶媒中でトリエチルアミン等の上記第三級アミンの存在下又は非存在下、又は、好適なアディティブ (例えば、1-ヒ

ドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、N-ヒドロキシー-5-ノルボルネン-2, 3-ジカルボン酸イミド (HONB)) の添加又は非添加の条件下で、DCC 或いは EDC・HCl 等を縮合剤として、上記脱保護体と化合物〔5〕を反応させることにより所望のペプチド結合を形成するものである。

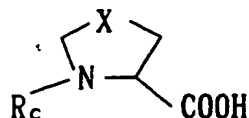
酸アジド法は、不活性溶媒中、上記と同様にして上記化合物〔5〕の活性エステルを調製し、次いで、ヒドラジンを加えてヒドラジドとする。これを単離又は単離することなく、塩化水素存在下、亜硝酸エステル、例えば亜硝酸第3ブチル又は亜硝酸イソアミル等と不活性溶媒中、 -70°C から室温、好ましくは -30°C $\sim 0^{\circ}\text{C}$ で反応させて酸アジドとなし、この酸アジドを更に上記の脱保護体と -70°C から室温、好ましくは $-70^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ にて反応させてペプチド結合を形成する。

或いは、上記化合物〔5〕を不活性溶媒中、トリエチルアミン等の第3級アミン存在下に、 -30°C から室温で、ジフェニルホスホリルアジドと反応させて酸アジドとなし、これを単離することなく更に上記の脱保護体と反応させ、ペプチド結合を形成するものである。

化合物〔6〕 ($R=H$) は化合物〔6〕 ($R=COCH_3$) を水又はアルコール (例えばメタノール、エタノール) 中、 -20°C から還流温度、好ましくは 0°C から室温にて、塩酸等の酸、又は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下で加水分解することによっても得られる。

また、化合物〔6〕 ($R=H$) を公知の方法に従って、すなわちカルボン酸ハライド或いはカルボン酸無水物と反応させることによってアシル誘導体 ($R=$ アシル基) が得られる。

なお、前記においては、化合物〔4〕を化合物〔5〕と縮合反応することにより化合物〔6〕を調製する例を示したが、この反応は以下のように段階的に行ってもよい。すなわち反応 (D) に示すように一般式



で示される化合物〔7〕を前記反応（C）の場合と同様にして化合物〔4〕の脱保護体との縮合反応を行うことにより一般式〔8〕で示される化合物を得る。次いで、反応（E）に示すように化合物〔8〕のアミノ保護基 R_c を公知の方法により除去したのちに、一般式 $W-(CH_2)_m-V-U-H$ （ U が $-O-$ 又は $-NR^2-$ の場合）又は一般式 $W-(CH_2)_m-V-U-COOH$ （ U が $-CHR^1-$ の場合）で示される化合物と反応させることにより目的とする化合物〔6〕を得ることができる。前者における U が $-O-$ 又は $-NR^2-$ の場合には、例えば、 $W-(CH_2)_m-V-U-H$ を1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の適当な溶媒中で、トリエチルアミン等の第3級アミンの存在下、 -20°C から室温において、ホスゲン、トリクロロメチル クロロホルマート、カルボニルジイミダゾール等と反応し、次いで化合物〔8〕の脱保護体と反応させることにより化合物〔6〕を得る。

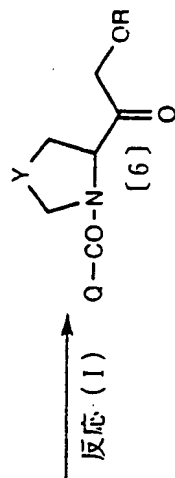
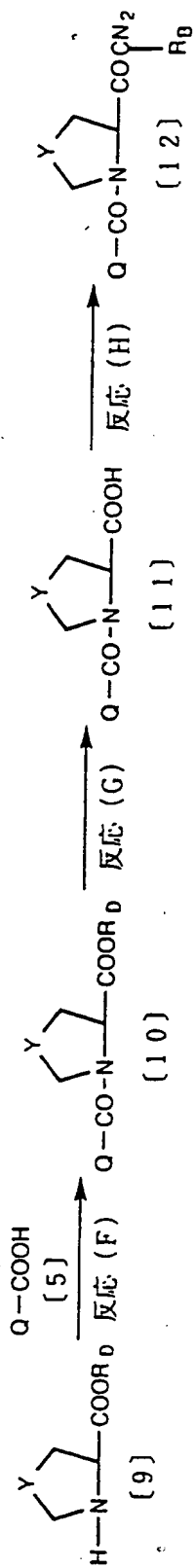
また、 U が $-NH-$ であり、かつ V が $-CHR^3-$ の場合には $W-(CH_2)_m-V-N=C=O$ を塩化メチレン、クロロホルム、 N,N -ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒中で、トリエチルアミン等の3級アミンの存在下又は非存在下、 -20°C から室温において、化合物〔8〕の脱保護体と反応させることによって化合物〔6〕が得られる。

後者における U が $-CHR^1-$ の場合には、化合物〔8〕の脱保護体を前述の反応（C）で述べた方法を用いて、 $W-(CH_2)_m-V-U-COOH$ 又は対応する酸クロリド $W-(CH_2)_m-V-U-COCl$ との縮合反応を行うことにより化合物〔6〕が得られる。

製造方法2

製造方法2における一般式〔6〕で示される化合物は、一般式〔1〕における n が1の場合と同義である。

製造方法 2



ここで、Q、Y、R及びR₀は前記と同義である。R₀は通常用いられる公知のカルボキシル保護基を意味する。

反応(F)

一般式〔9〕で表される化合物を、常法により一般式〔5〕で表されるカルボン酸と反応させて化合物〔10〕を得る。このペプチド合成反応も反応(C)で述べた公知の手法を採用できる。

反応(G)

一般式〔10〕で表される化合物のカルボキシル保護基R₀を、常法により脱保護することによって化合物〔11〕が得られる。例えば、R₀がベンジル基の場合、テトラヒドロフラン、アルコール(例えばメタノール、エタノール)等の適当な溶媒中、0℃から還流温度、好ましくは室温から50℃にて、パラジウム-炭素等の通常接触水素還元を用いられる触媒の存在下、水素による還元的な脱保護によって化合物〔11〕が得られる。或いは水又はアルコール(例えばメタノール、エタノール)中、0℃から室温において、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、炭酸カリウム等の塩基による加水分解によっても化合物〔11〕が得られる。

反応(H)

一般式〔11〕で示されるカルボン酸から反応(A)で述べた方法を用いてジアゾケトン化合物〔12〕を得る。

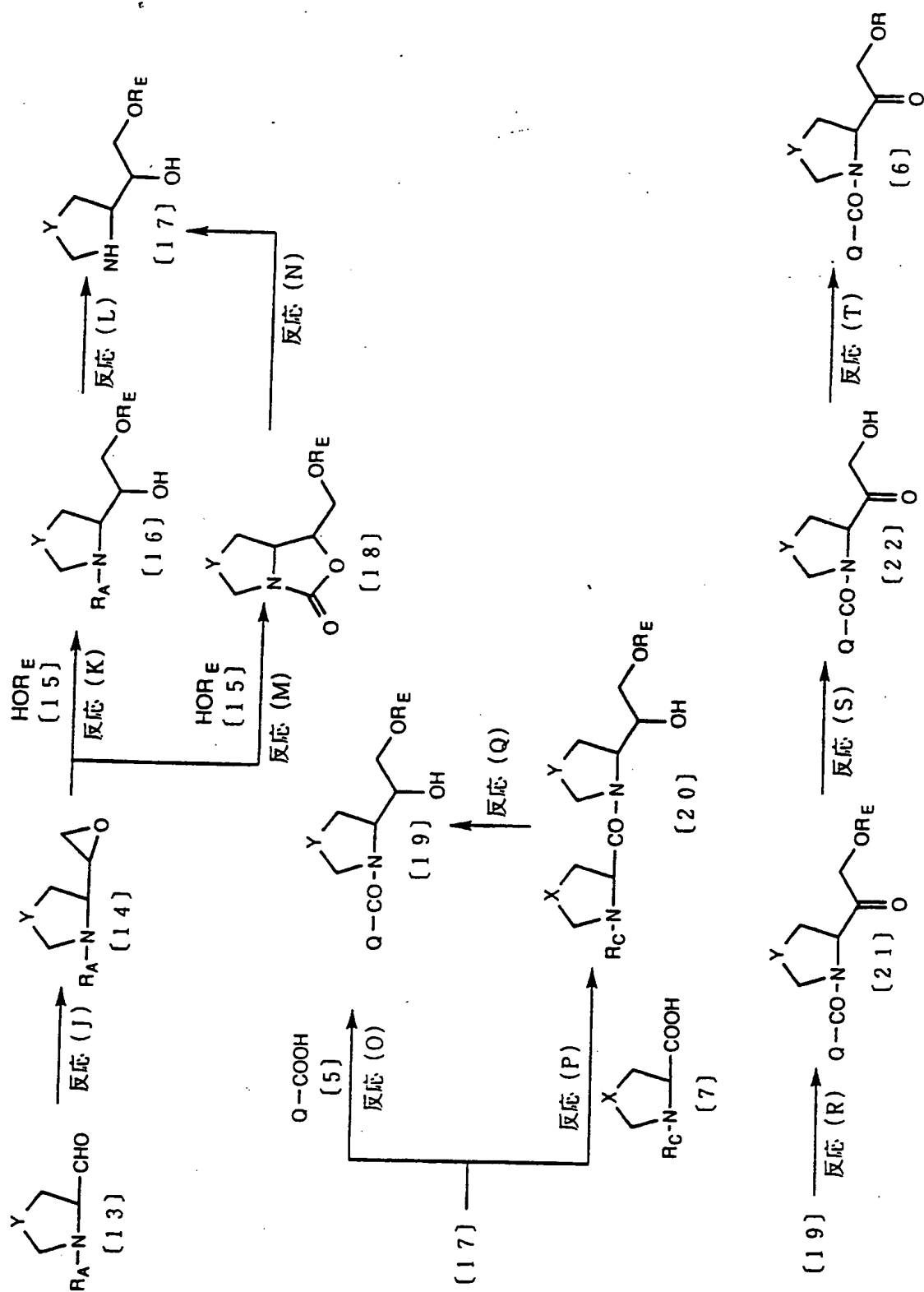
反応(I)

一般式〔12〕で示されるジアゾケトン化合物から、反応(B)で述べた方法を用いることによって一般式〔6〕で示される目的化合物を得ることができる。

製造方法3

製造方法3における一般式〔6〕および〔22〕で示される化合物は、一般式〔1〕におけるnが1の場合と同義である。

製造方法 3



ここで、Q、X、Y、R、R_A及びR_Eは前記と同義である。R_Eは反応を妨げるもののない公知の水酸基の保護基を意味する。

反応(J)

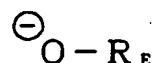
一般式〔13〕で示される化合物を、強塩基の存在下でトリメチルスルホニウム ヨージド或いはトリメチルスルホキシニウム ヨージドより調製したサルファイリドと反応させ、一般式〔14〕で示されるエポキシドを得るものである。この反応は、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ヘキサンなどの不活性溶媒中、水素化ナトリウム-ジメチルスルホキシド、*n*-ブチルリチウム、ナトリウム ビス(トリメチルシリル)アミド、カリウム *tert*-ブトキシド又はナトリウム *tert*-ブトキシドを用いて上記のスルホニウム塩又はスルホキシニウム塩よりサルファイリドを生じさせ、次いで化合物〔13〕と反応させることにより達成させる。反応は-70℃から還流温度、好ましくは-10℃から室温で行う。

また、化合物〔14〕は化合物〔13〕をWittig反応に付してオレフィンとした後、過酸を用いてエポキシ化することによっても得ることができる。具体的には、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の不活性溶媒中、*n*-ブチルリチウム等を用いてメチルトリフェニルホスホニウム ハライドから対応するイリドを生じさせ、次いで化合物〔13〕と反応させることにより、オレフィンを得る。反応は-70℃から還流温度にて適宜行う。このオレフィンを塩化メチレン、ベンゼン、ヘキサン、メタノール等の溶媒中、-20℃から還流温度、好ましくは0℃から室温において*m*-クロロ過安息香酸等の有機過酸或いは過酸化水素水を用いて、エポキシ化反応を行うことにより化合物〔14〕を得ることができる。

反応(K)

本反応は、例えば、一般式〔15〕で示される化合物HO-R_Eがフェノール類(例えば、4-メトキシフェノール等)であり、このHO-R_Eを2当量から大過剰量用いる場合に好適に採用され得るものである。具体的には、メタノール中ナトリウムメトキシドを用いるか、又は1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチ

ルホルムアミド等の溶媒中水素化ナトリウムを用いて $\text{HO}-\text{R}_E$ をアニオン



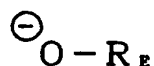
とした後に、化合物〔14〕と室温から還流温度で反応させることによって、一般式〔16〕で示されるアルコール体を得ることができる。

反応(L)

一般式〔16〕で示される化合物のアミノ保護基 R_A を前述の反応(C)の通り、脱保護することによって、化合物〔17〕が得られる。

反応(M)

本反応は、例えば、一般式〔15〕で示される $\text{HO}-\text{R}_E$ がアルコール類(例えば、ベンジルアルコール、4-メトキシベンジルアルコール等)であり、この $\text{HO}-\text{R}_E$ を1当量から大過剰量用いる場合、もしくは1当量のフェノール類(例えば、4-メトキシフェノール等)を用いる場合に適用可能である。この場合、メタノール中ナトリウムメトキシドを用いるか、又は1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等の溶媒中水素化ナトリウムを用いて $\text{HO}-\text{R}_E$ をアニオン



とした後に、化合物〔14〕と室温から還流温度で反応させることによって、一般式〔18〕で示される化合物を得ることができる。

反応(N)

一般式〔18〕で示される化合物を、アルコール(例えばメタノール、エタノール)などの適当な溶媒中、0℃から還流温度、好ましくは0℃から室温にて、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、水酸化カリウムなどの塩基と反応させることによって、化合物〔17〕を得ることができる。

反応(O)

一般式〔17〕で示される化合物を、前述の反応(C)におけるペプチド形成

反応と同様に、化合物〔5〕と反応することによって、一般式〔19〕で示される化合物を得ることができる。

また、化合物〔19〕の調製法においても、化合物〔17〕より上記反応(D)と同様にして一般式〔20〕で示される化合物とした後(反応(P))、上記反応(E)と同様な反応を行うことによって、化合物〔19〕を調製することができる(反応(Q))。

反応(R)

一般式〔19〕で示される化合物を適当な酸化剤を用いることにより、化合物〔21〕を得るものである。本反応は、例えばベンゼン、N, N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中で0℃から還流温度で、好ましくは0℃から室温で、モレキュラーシーブの存在下、又は非存在下、ピリジニウム クロクロマート或いはピリジニウム ジクロマートをを用いるか、又は、塩化メチレン等の不活性溶媒中で、-80℃から室温で、塩化オキザリルとトリエチルアミンの存在下、ジメチルスルホキシドを用いるか、又は不活性溶媒(例えばベンゼン)の共存下又は非共存下で0℃から室温にて、ピリジン、トリフルオロ酢酸、ジメチルスルホキシドの存在下、DCCを用いるか、或いは不活性溶媒(例えばベンゼン、トルエン、塩化メチレン)の共存下又は非共存下で-10℃から室温にて、トリエチルアミンなどの3級アミン及びジメチルスルホキシドの存在下、三酸化イオウ-ピリジン錯体或いは五酸化二リンを用いるか、或いは塩化メチレン-水等の二層系溶媒中、-20℃から室温にて、好ましくは0℃にて、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペラジン-1-オキシドの存在下又は非存在下、次亜塩素酸塩(例えば次亜塩素酸ナトリウム)を用いることによって達成される。

反応(S)

一般式〔21〕で示される化合物のうち、R_Eがアルコキシ基等で置換されたフェニル基の場合、酸化的な脱保護によって一般式〔22〕で示される化合物へ導く反応である。例えば、R_Eが4-メトキシフェニル基の場合においては、水、アルコール類(例えばメタノール、エタノール)、アセトニトリル、アセトン等の極性溶媒中、硝酸アンモニウムセリウム等の酸化剤によって、-20℃から還

流温度、好ましくは室温にて、反応することによって目的化合物〔22〕を得る。

一方、一般式〔21〕で示される化合物のうち、R₅が置換されていても良いフェニルメチル基、すなわち還元的脱保護の可能な置換基の場合、常法に従って還元的脱保護によって一般式〔22〕で示される化合物へ導くことができる。例えば、R₅がベンジル基の場合においては、テトラヒドロフラン、アルコール類（例えばメタノール、エタノール）等の適当な溶媒中、パラジウム-炭素等の通常接触水素還元を用いられる触媒の存在下、水素或いは蟻酸アンモニウム等を水素源として、0℃から還流温度にて、常圧から200気圧下で還元することによって一般式〔22〕に示される目的化合物を得る。

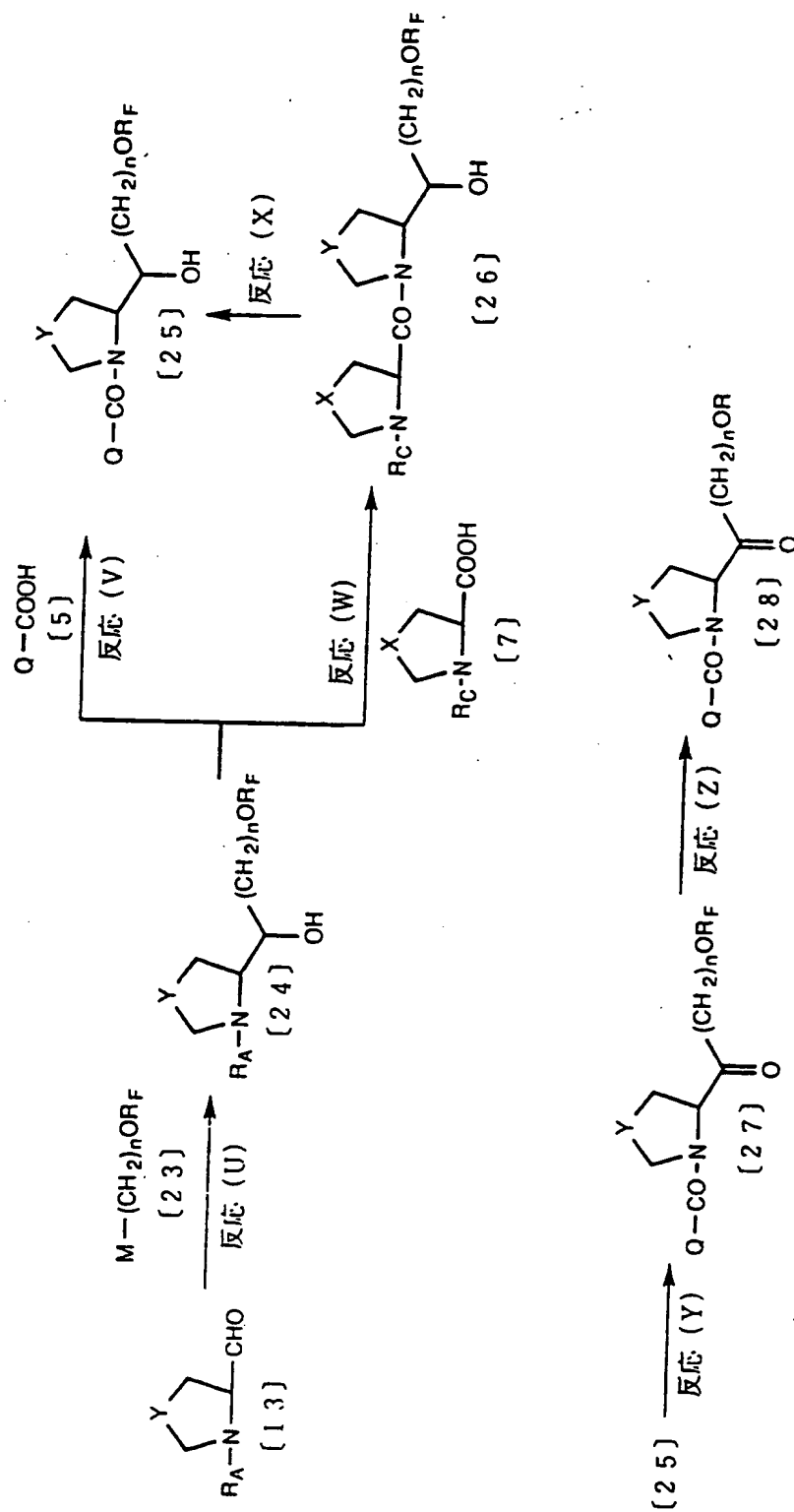
反応(T)

一般式〔22〕に示される化合物を公知の方法、すなわちカルボン酸ハライドあるいはカルボン酸無水物と反応させることによって目的化合物〔6〕（R=アシル基）を得る。

製造方法4

製造方法4における一般式〔28〕で示される化合物は、一般式〔1〕におけるnが3～4の整数の場合と同義である。

製造方法 4



ここで、Q、X、Y、R、R_A 及びR_F は前記と同義である。nは3～4の整数であり、R_F は反応を妨げるもののない公知の水酸基の保護基であり、Mはハロゲン原子である。

反応(U)

一般式〔23〕で示されるアルキルハライドを、公知の方法によって、すなわち、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の不活性溶媒中、マグネシウム、亜鉛等によってグリニャール試薬又はその等価試薬を調製し、これを一般式〔13〕で示される化合物と-78℃から還流温度、好ましくは-20℃から室温にて、反応することによって一般式〔24〕で示される化合物を得る。

反応(V)

一般式〔24〕で示される化合物を、上述の反応(C)と同様に、アミノ保護基R_A を脱保護したのち、一般式〔5〕で示される化合物とペプチド形成反応を行うことによって、一般式〔25〕で示される化合物を得る。

また化合物〔25〕の調製法においても、化合物〔24〕より上記反応(D)と同様にして一般式〔26〕で示される化合物とした後(反応(W))、上記反応(E)と同様な反応を行うことによって、化合物〔25〕を調製することができる(反応(X))。

反応(Y)

一般式〔25〕で示される化合物を、上述の反応(R)と同様に、酸化することによって一般式〔27〕で示される化合物を得る。

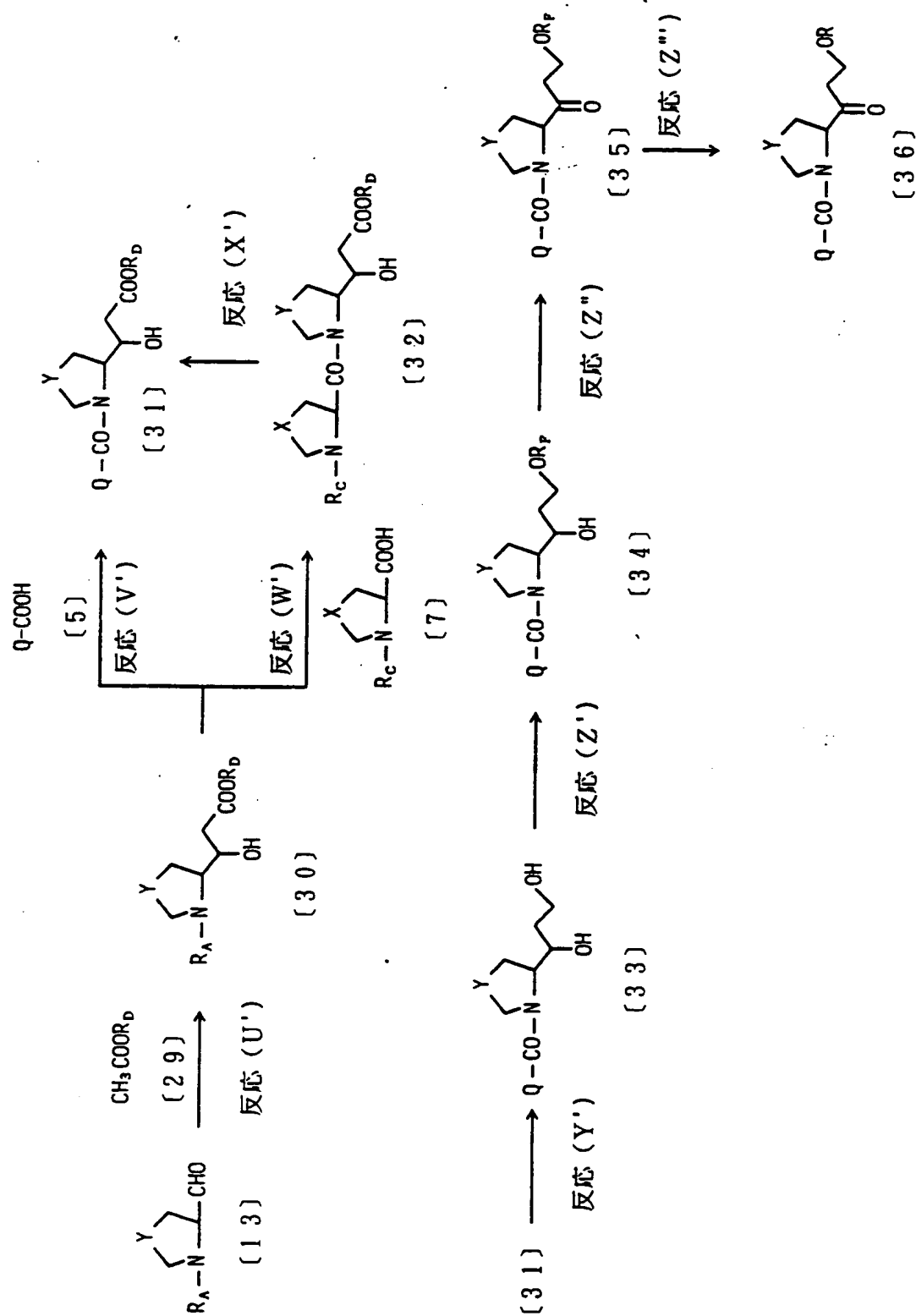
反応(Z)

一般式〔27〕で示される化合物の水酸基の保護基R_F を、常法に従って脱保護する反応である。例えば、R_F がベンジルの場合においては、上述の反応(S)と同様に脱保護することによって、目的とする化合物〔28〕(R=H)を得る。さらに化合物〔28〕(R=H)を上述の反応(T)と同様に、アシル化することによってアシル誘導体〔28〕(R=アシル基)を得ることができる。

製造方法5

製造方法5における一般式〔36〕で示される化合物は、一般式〔1〕におけるnが2の場合と同義である。

製造方法 5



ここでQ、X、Y、R、R_A、R_C及びR_Fは前記と同義である。R_Fは反応を妨げるもののない公知の水酸基の保護基を意味する。

反応(U')

一般式〔29〕で示される酢酸エステルを適当な塩基の存在下、一般式〔13〕で示される化合物と反応させ化合物〔30〕を得る反応である。本反応は、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどの不活性な溶媒中、-78℃から室温、好ましくは-78℃から-20℃にて、化合物〔29〕を適当な塩基、例えばリチウム ジイソプロピルアミドと反応させて対応するカルバニオンとした後、-78℃から室温、好ましくは-78℃から-20℃にて化合物〔13〕と反応させることによって達成される。

反応(V')

一般式〔30〕で示される化合物を、上述の反応(C)と同様に、アミノ保護基R_Aを脱保護した後、一般式〔5〕で示される化合物とペプチド形成反応を行うことによって一般式〔31〕で示される化合物を得る反応である。

また化合物〔31〕の調製法においても、化合物〔30〕より上記反応(D)と同様にして化合物〔32〕とした後(反応(W'))、上記反応(E)と同様な反応を行うことによって化合物〔31〕を得ることができる(反応(X'))。

反応(Y')

一般式〔31〕で示される化合物のカルボン酸エステル部を適当な還元剤を用いて還元し、一般式〔33〕で示される化合物を得る反応である。本反応は、例えば、テトラヒドロフラン、ジグライムなどの溶媒中、-78℃から還流温度、好ましくは-20℃から室温にて、化合物〔31〕を水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリ-tert-ブトキシアルミノリチウムなどの還元剤で還元することによって達成される。

反応(Z')

一般式〔33〕で示される化合物の一级水酸基を適当な保護基R_Fで保護し、一般式〔34〕で示される化合物を得る反応である。例えば、R_Fがtert-ブチルジメチルシリル基の場合、トリエチルアミン、ピリジンなどの塩基の存在

下、塩化メチレン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、 -20°C から還流温度、好ましくは 0°C から室温において、化合物〔33〕をtert-ブチルジメチルシリルクロリドと反応させることによって化合物〔34〕を得ることができる。

反応(Z'')

一般式〔34〕で示される化合物を、上述の反応(R)と同様にして酸化することによって、一般式〔35〕で示される化合物を得る。

反応(Z''')

一般式〔35〕で示される化合物の水酸基の保護基 R_F を常法に従って脱保護する反応である。例えば、 R_F がtert-ブチルジメチルシリル基の場合、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどの溶媒中、 0°C から室温において、化合物〔35〕をフッ化テトラブチルアンモニウムと反応させることにより、あるいは、酸性条件下、例えば酢酸-水あるいはDowex 50W-X8(商品名、アルドリッチ社)を用い化合物〔35〕を 0°C から 80°C において処理することにより、目的とする化合物〔36〕($R=H$)を得る。さらに化合物〔36〕($R=H$)を上述の反応(T)と同様にしてアシル化することによってアシル誘導体〔36〕($R=\text{アシル基}$)を得ることができる。

合成原料として使用される化合物、N保護プロリン〔2〕($Y=CH_2$)及び〔7〕($X=CH_2$)、N保護チオプロリン〔2〕($Y=S$)及び〔7〕($X=S$)、 $Q-COOH$ 〔5〕、 $W-(CH_2)_m-V-U-H$ 、 $W-(CH_2)_m-V-U-COOH$ 、プロリン又はチオプロリンのエステル〔9〕、N保護プロリナール〔13〕($Y=CH_2$)、N保護チオプロリナール〔13〕($Y=S$)、 $HO-R_E$ 〔15〕、化合物〔23〕および化合物〔29〕は、いずれもそれ自体公知物質として入手可能であるか、又は公知の前駆物質より公知の方法を用いて容易に誘導、合成することができる。

このようにして得られた一般式〔1〕で示される化合物の反応混合物中からの単離、精製は、有機合成化学の分野で慣用されている任意の手段を用いることにより実施することができ、例えば、カラムクロマトグラフィー、溶媒抽出、再結

品等の方法により単離、精製することができる。単離、精製は、各反応毎に行ってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

上記一連の化合物は各々その分子中に少なくとも2個の不斉中心を有するが、本発明においては、それぞれの不斉中心の立体配置はR、Sのいずれでも、またそれらの混合物であってもよい。それぞれの光学活性物質は、光学活性な化合物を出発原料として用いるか、又は得られた立体異性体の混合物をカラムクロマトグラフィー、再結晶等の方法により精製することにより得ることができる。

本発明の化合物を医薬品として用いるには、通常、全身的又は局所的に、経口又は非経口で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法等により異なるが、通常成人一人あたり、一回に1mg～100mgの範囲で、1日1回～数回経口投与されるか、又は成人一人あたり、1回0.2mg～20mgの範囲で1日1回～数回非経口投与される。

本発明化合物は、経口投与のための固体組成物、液体組成物又は非経口投与のための注射剤、坐剤等の形態で用いられる。

経口投与のための固体組成物には錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な医薬上許容される希釈剤と混合して用いられ、必要に応じて賦形剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、溶解補助剤や安定化剤等を含有してもよい。錠剤又は丸剤は、必要に応じ胃溶性又は腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。カプセル剤にはハードカプセル及びソフトカプセルが含まれる。

経口投与のための液体組成物としては、溶液剤、乳濁剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤が含まれる。このような液体組成物においては、一般的に用いられる不活性な医薬上許容される希釈剤が含まれ、それ以外に、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤が含まれる。このような注射剤においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な水性の医薬上許容される希釈剤や不活性な非

水性の医薬上許容される希釈剤と混合して用いられ、必要に応じて、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤のような補助剤を含有していてもよい。これらは通常、濾過（バクテリア保留フィルター等）、殺菌剤の配合又はガンマー線照射によって無菌化されるか、又はこれらの処理をした後、凍結乾燥等の方法により固体組成物とし、使用直前に無菌水、又は無菌の注射用希釈剤を加えて使用される。

以下、実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明する。

なお、実施例中で使用した略号は以下の意味を表す。

THF	テトラヒドロフラン
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
DMSO	ジメチルスルホキシド
DMI	1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン
¹ H NMR	プロトン核磁気共鳴スペクトル
FAB-MS	高速原子衝撃質量分析スペクトル

実施例 1

(S)-2-([(S)-2-(アセトキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル)-N-(フェニルメチル)-1-ピロリジンカルボキサミド (化合物 1)

a) (S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(ジアゾアセチル)ピロリジン

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリン (21.5 g) の THF (330 ml) 溶液に -20°C でトリエチルアミン (14.6 ml) およびクロロ酢酸エチル (10.6 ml) を加え、30 分間攪拌した。その後、ジアゾメタン (0.6 M ジエチルエーテル溶液 120 ml) を加え、一夜攪拌した。反応液にトルエンを加え、飽和重曹水、水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して表題化合物 (26.2 g) を得た。

b) (S)-2-(アセトキシアセチル)-1-(tert-ブトキシカルボ

ニル) ピロリジン

(S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - (ジアゾアセチル) ピロリジン (16.2 g) を酢酸に溶解し、100℃で10分間加熱した。反応液を放冷後、減圧濃縮した。濃縮物を酢酸エチルに溶解し、重曹水、水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮して表題化合物 (8.9 g) を得た。

c) (S) - 2 - [[(S) - 2 - (アセトキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1 - ピロリジンカルボキサミド

(S) - 2 - (アセトキシアセチル) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン (8.9 g) をトリフルオロ酢酸-酢酸 (1 : 1 溶液 90 ml) に溶解し、室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、濃縮液を塩化メチレンに懸濁し、これをL-プロリン (4.0 g)、ベンジルイソシアナート (3.9 g) 及びトリエチルアミン (3.5 g) をDMF (40 ml) 中、室温で1時間攪拌することによって得られるN - (ベンジルアミノカルボニル) - L-プロリンの溶液に加え、さらにHOBt (4.7 g)、水溶性カルボジイミド塩酸塩 (6.7 g) を加えた。室温で一夜攪拌した後、反応液に塩化メチレンを加え、10%硫酸水素カリウム、飽和重曹水、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。濃縮物を酢酸エチルに溶解し、活性炭を加え、室温で30分攪拌し、濾過、濃縮することによって表題化合物 (4.8 g) を得た (表1参照)。

実施例 2

(S) - 2 - [[(S) - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1 - ピロリジンカルボキサミド (化合物 2)

実施例 1 で得られた (S) - 2 - [[(S) - 2 - (アセトキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1 - ピロリジンカルボキサミド (3.0 g) を水-メタノール (1 : 1、30 ml) に溶解し、氷冷下で無水炭酸カリウム (1.14 g) を加えた。室温にて1時間攪拌した後、反応液を濃縮し、塩化メチレンを加え、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、活性炭を加え、室温で30分

攪拌し、濾過、濃縮することによって表題化合物 (0.31 g) を得た (表 1 参照)。

実施例 3

(S) - 2 - [[(S) - 2 - (アセトキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1 - ピロリジンカルボキサミド (化合物 1)

a) N - (ベンジルアミノカルボニル) - L - プロリル - L - プロリン ベンジルエステル

L - プロリン (23.3 g)、ベンジルイソシアナート (22.9 g) 及びトリエチルアミン (20.5 g) を DMF (250 ml) 中、室温で 1 時間攪拌することによって得られる N - (ベンジルアミノカルボニル) - L - プロリンの溶液に、氷冷下、HOBt (29.7 g)、水溶性カルボジイミド塩酸塩 (42.13 g)、L - プロリン ベンジルエステル塩酸塩 (48.3 g)、トリエチルアミン (27.9 ml) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を氷水にそそぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10% 硫酸水素カリウム、飽和重曹水、水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮して表題化合物 (73.6 g) を得た。

b) N - (ベンジルアミノカルボニル) - L - プロリル - L - プロリン

N - (ベンジルアミノカルボニル) - L - プロリル - L - プロリン ベンジルエステル (43.55 g) の THF (400 ml) 溶液に、パラジウム - 黒 (0.87 g) を加え、水素雰囲気下、室温にて一夜攪拌した。反応液を濾過、濃縮して表題化合物 (34.5 g) を得た。

c) (S) - 2 - [[(S) - 2 - (ジアゾアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1 - ピロリジンカルボキサミド

N - (ベンジルアミノカルボニル) - L - プロリル - L - プロリン (6.91 g) を実施例 1 の a) と同様な方法で反応を行なって表題化合物 (6.90 g) を得た。

d) (S) - 2 - [[(S) - 2 - (アセトキシアセチル) - 1 - ピロリジニル]

ル) カルボニル) -N-(フェニルメチル) -1-ピロリジンカルボキサミド
 (S) -2- [(S) -2- (ジアゾアセチル) -1-ピロリジニル) カル
 ボニル) -N-(フェニルメチル) -1-ピロリジンカルボキサミド (3.63
 g) を酢酸-1,4-ジオキサン (1:1, 36 ml) に溶解し、100°Cで10分
 間加熱した。反応液を濃縮し、塩化メチレンを加え、飽和重曹水、水で順次洗浄
 後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィー (溶離液: クロロホルム-メタノール) にて精製し、表題化合物 (1.47
 g) を得た (表1参照)。

実施例 4

(S) -2- [(S) -2- (ヒドロキシアセチル) -1-ピロリジニル)
 カルボニル) -N-(フェニルメチル) -1-ピロリジンカルボキサミド (化
 合物2)

a) (S) -1- (tert-ブトキシカルボニル) -2- (1,2-エポキシ
 エチル) ピロリジン

ナトリウム ビス(トリメチルシリル) アミドのTHF溶液 (1M, 350ml)
 にDMI (350ml) を加え、-13°Cに冷却後、N-(tert-ブトキシ
 カルボニル) -L-プロリナール (57.71g) およびトリメチルスルホニウ
 ム ヨージド (73.9g) のDMSO (350ml) 溶液を滴下し、1時間攪
 拌した。反応液を氷水中にそそぎ、トルエンで抽出した。抽出液を10%クエン
 酸、飽和重曹水、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残
 渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン-酢酸エチル) に
 て精製し、表題化合物の2種のジアステレオマー混合物 (52.74g) を得た。

b) (S) -1- (tert-ブトキシカルボニル) -2- [1-ヒドロキシ
 -2- (p-メトキシフェノキシ) エチル] ピロリジン

p-メトキシフェノール (11.64g) とナトリウム メトキシド-メタノ
 ール溶液 (1M, 47ml) の混合液に、(S) -1- (tert-ブトキシカ
 ルボニル) -2- (1,2-エポキシエチル) ピロリジン (10.0g) を加え、
 75°Cで14時間加熱攪拌した。反応液を水にそそぎ、トルエンで抽出した。抽

出液を10%水酸化ナトリウム、水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、表題化合物（8.20g）を得た。

c) (S)-2-[[[(S)-2-[1-ヒドロキシ-2-(p-メトキシフェノキシ)エチル]-1-ピロリジニル]カルボニル]-N-(フェニルメチル)-1-ピロリジンカルボキサミド

(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-[1-ヒドロキシ-2-(p-メトキシフェノキシ)エチル]ピロリジン（8.03g）に4N-塩酸（1,4-ジオキサン溶液、50ml）を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を実施例3-a）と同様にして、L-プロリン（2.63g）、ベンジルイソシアナート（2.58g）及びトリエチルアミン（2.31g）をDMF（25ml）中、室温で1時間攪拌することによって得られるN-(ベンジルアミノカルボニル)-L-プロリンと反応させることによって表題化合物（6.31g）を得た。

d) (S)-2-[[[(S)-2-[(p-メトキシフェノキシ)アセチル]-1-ピロリジニル]カルボニル]-N-(フェニルメチル)-1-ピロリジンカルボキサミド

(S)-2-[[[(S)-2-[1-ヒドロキシ-2-(p-メトキシフェノキシ)エチル]-1-ピロリジニル]カルボニル]-N-(フェニルメチル)-1-ピロリジンカルボキサミド（5.00g）を塩化メチレン（40ml）およびDMSO（20ml）に溶解し、-18°Cに冷却したのち、五酸化二リン（6.09g）を加えた。90分間攪拌した後、反応液を1.5N-塩酸水にそそぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和重曹水、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解後、室温で1日放置することによって表題化合物（3.83g）を得た。

e) (S)-2-[[[(S)-2-(ヒドロキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-N-(フェニルメチル)-1-ピロリジンカルボキサミド
(S)-2-[[[(S)-2-[(p-メトキシフェノキシ)アセチル]-1-

ーピロリジニル〕カルボニル〕－N－（フェニルメチル）－1－ピロリジンカルボキサミド（500 mg）をアセトニトリル（8 ml）、水（2 ml）に溶解し、ピリジン（0.22 ml）、硝酸アンモニウムセリウム（1.47 g）を加えた。室温で30分間攪拌した後、反応液を氷水にそそぎ、塩化メチレンで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム－メタノール）にて精製し、表題化合物（203 mg）を得た（表1参照）。

実施例5

（S）－2－〔〔（S）－2－（ヒドロキシアセチル）－1－ピロリジニル〕カルボニル〕－N－（フェニルメチル）－1－ピロリジンカルボキサミド（化合物2）

a）（S）－2－〔1－ヒドロキシ－2－（フェニルメチルオキシ）エチル〕ピロリジン

水素化ナトリウム（60% dispersion in oil, 89.6 g）のDMI（2.0 l）懸濁液に、ベンジルアルコール（347 ml）を加え、60℃で1時間攪拌した。実施例4－a）で得られた（S）－1－（tert－ブトキシカルボニル）－2－（1, 2－エポキシエチル）ピロリジン（478.4 g）のDMI（150 ml）溶液を滴下し、同温にて2時間攪拌した。反応液を飽和硫酸水素カリウム水溶液に注ぎ、トルエンで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣（547.9 g）をエタノール（3.0 l）に溶かし、30%水酸化カリウム水溶液（1 l）を加え、76℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮後、1.2 N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで洗浄した。水層を10%水酸化ナトリウムで塩基性とし、塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、表題化合物（178.2 g）を得た。

b）（S）－2－〔〔（S）－2－〔1－ヒドロキシ－2－（フェニルメチルオキシ）エチル〕－1－ピロリジニル〕カルボニル〕－N－（フェニルメチル）－1－ピロリジンカルボキサミド

L－プロリン（91.9 g）、ベンジルイソシアナート（90.3 g）及びトリ

エチルアミン (80.8 g) を DMF (900 ml) 中、室温で 1 時間攪拌することによって得られる N- (ベンジルアミノカルボニル) -L- プロリンの溶液にジフェニルホスホリルアジド (259.2 g)、トリエチルアミン (80.8 g) および (S) - 2 - [1-ヒドロキシ-2-(フェニルメチルオキシ) エチル] ピロリジン (176.6 g) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液を 7% クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和炭酸水素ナトリウム、水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して表題化合物 (330.9 g) を得た。

c) (S) - N- (フェニルメチル) - 2 - [[(S) - 2 - [(フェニルメチルオキシ) アセチル] - 1-ピロリジニル] カルボニル] - 1-ピロリジンカルボキサミド

(S) - 2 - [[(S) - 2 - [1-ヒドロキシ-2-(フェニルメチルオキシ) エチル] - 1-ピロリジニル] カルボニル] - N- (フェニルメチル) - 1-ピロリジンカルボキサミド (330.9 g) より実施例 4-d) と同様な方法で、表題化合物 (124.5 g) を得た。

d) (S) - 2 - [[(S) - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 1-ピロリジニル] カルボニル] - N- (フェニルメチル) - 1-ピロリジンカルボキサミド

(S) - N- (フェニルメチル) - 2 - [[(S) - 2 - [(フェニルメチルオキシ) アセチル] - 1-ピロリジニル] カルボニル] - 1-ピロリジンカルボキサミド (40.0 g) をメタノール (200 ml)、水 (40 ml)、酢酸 (20 ml) の混合溶媒に溶解した。パラジウム-黒 (4.0 g) を加えた後、水素雰囲気下室温で 3.5 時間攪拌した。反応液中の触媒を濾去後、濃縮して表題化合物 (25.8 g) を得た。

実施例 6

(S) - 2 - [[(S) - 2 - (ベンゾイルオキシアセチル) - 1-ピロリジニル] カルボニル] - N- (フェニルメチル) - 1-ピロリジンカルボキサミド (化合物 3)

実施例 5 で得られた (S) - 2 - [[(S) - 2 - (ヒドロキシアセチル) -

1-ピロリジニル]カルボニル]-N-(フェニルメチル)-1-ピロリジンカルボキサミド (1.27 g) のピリジン溶液 (12.6 ml) に、氷冷下、塩化ベンゾイル (0.43 ml) を加え、45 分間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和硫酸水素カリウム、飽和炭酸水素ナトリウム、水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、表題化合物 (1.09 g) を得た (表 1 参照)。

実施例 7

(S)-N-(フェニルメチル)-2-[[(S)-2-(ピバロイルオキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-1-ピロリジンカルボキサミド (化合物 4)

実施例 5 で得られた (S)-2-[[(S)-2-(ヒドロキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-N-(フェニルメチル)-1-ピロリジンカルボキサミド (1.26 g) の塩化メチレン溶液 (25 ml) に、氷冷下、トリエチルアミン (0.59 ml)、塩化ピバロイル (0.43 ml) を加え、17 時間攪拌した。反応液を 5% 硫酸水素カリウム中に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム-メタノール) にて精製し、表題化合物 (1.21 g) を得た (表 1 参照)。

実施例 8

(S)-2-[[(S)-2-(ヒドロキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-N-(2-フェニルエチル)-1-ピロリジンカルボキサミド (化合物 5)

a) (S)-1-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリン]-2-[1-ヒドロキシ-2-(フェニルメチルオキシ)エチル]ピロリジン

実施例 5-a) で得られた (S)-2-[1-ヒドロキシ-2-(フェニルメチルオキシ)エチル]ピロリジン (3.00 g) の塩化メチレン懸濁液 (30 ml) に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリン (2.93 g)、

HOBt (4.55 g) および水溶性カルボジイミド塩酸塩 (2.88 g) を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を5%クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、表題化合物 (4.99 g) を得た。

b) (S)-2-[(1-ヒドロキシ-2-(フェニルメチルオキシ)エチル)-1-(L-プロリル)ピロリジン 塩酸塩

(S)-1-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリル]-2-[(1-ヒドロキシ-2-(フェニルメチルオキシ)エチル)ピロリジン (4.99 g) を3.6N塩化水素-1,4-ジオキサン溶液に溶解し、室温で40分間放置した。反応液を濃縮して表題化合物 (2.66 g) を得た。

c) (S)-2-[[[(S)-2-[(1-ヒドロキシ-2-(フェニルメチルオキシ)エチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-N-(2-フェニルエチル)-1-ピロリジンカルボキサミド

3-フェニルプロピオン酸 (0.45 g) の1,4-ジオキサン溶液 (12ml) にトリエチルアミン (0.84 ml) およびジフェニルホスホリルアジド (0.28 ml) を加え、110℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、(S)-2-[(1-ヒドロキシ-2-(フェニルメチルオキシ)エチル)-1-(L-プロリル)ピロリジン 塩酸塩 (1.0 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、5%クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム、水で順次洗浄し、無水硫酸水素ナトリウムで乾燥後、濃縮し、表題化合物 (1.34 g) を得た。

d) (S)-N-(2-フェニルエチル)-2-[[[(S)-2-[(フェニルメチルオキシ)アセチル]-1-ピロリジニル]カルボニル]-1-ピロリジンカルボキサミド

(S)-2-[[[(S)-2-[(1-ヒドロキシ-2-(フェニルメチルオキシ)エチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-N-(2-フェニルエチル)-1-ピロリジンカルボキサミド (1.34 g) より実施例4-d)と同様な方法で、表題化合物 (0.95 g) を得た。

e) (S) - 2 - [[(S) - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - (2 - フェニルエチル) - 1 - ピロリジンカルボキサミド

(S) - N - (2 - フェニルエチル) - 2 - [[(S) - 2 - [(フェニルメチルオキシ) アセチル] - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - 1 - ピロリジンカルボキサミド (0.94 g) より実施例 5 - d) と同様な方法で、表題化合物 (0.54 g) を得た (表 2 参照)。

実施例 9

(S) - 2 - [[(S) - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ピロリジンカルボキサミド (化合物 6)

a) (S) - 2 - [[(S) - 2 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (フェニルメチルオキシ) エチル] - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ピロリジンカルボキサミド

実施例 8 - c) と同様な方法で、3 - フェニルプロピオン酸の代わりに p - メトキシフェニル酢酸 (0.63 g) を用いて反応を行い、表題化合物 (1.74 g) を得た。

b) (S) - N - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - [[(S) - 2 - [(フェニルメチルオキシ) アセチル] - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - 1 - ピロリジンカルボキサミド

(S) - 2 - [[(S) - 2 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (フェニルメチルオキシ) エチル] - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ピロリジンカルボキサミド (1.74 g) より実施例 4 - d) と同様な方法で、表題化合物 (0.99 g) を得た。

c) (S) - 2 - [[(S) - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 1 - ピロリジンカルボキサミド

(S) - N - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - 2 - [[(S) - 2 - [

(フェニルメチルオキシ) アセチル〕 - 1 - ピロリジニル〕 カルボニル〕 - 1 - ピロリジンカルボキサミド (0.99 g) より実施例 5 - d) と同様な方法で、表題化合物 (0.21 g) を得た (表 2 参照)。

実施例 10

(S) - 2 - { [(S) - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 1 - ピロリジニル〕 カルボニル〕 - N - [(4 - メチルフェニル) メチル〕 - 1 - ピロリジンカルボキサミド (化合物 7)

a) (S) - 2 - { [(S) - 2 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - (フェニルメチルオキシ) エチル〕 - 1 - ピロリジニル〕 カルボニル〕 - N - [(4 - メチルフェニル) メチル〕 - 1 - ピロリジンカルボキサミド

実施例 8 - c) と同様な方法で、3 - フェニルプロピオン酸の代わりに p - トリル酢酸 (0.57 g) を用いて反応を行い、表題化合物 (1.68 g) を得た。

b) (S) - N - [(4 - メチルフェニル) メチル〕 - 2 - { [(S) - 2 - { (フェニルメチルオキシ) アセチル〕 - 1 - ピロリジニル〕 カルボニル〕 - 1 - ピロリジンカルボキサミド

(S) - 2 - { [(S) - 2 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - (フェニルメチルオキシ) エチル〕 - 1 - ピロリジニル〕 カルボニル〕 - N - [(4 - メチルフェニル) メチル〕 - 1 - ピロリジンカルボキサミド (1.68 g) より実施例 4 - d) と同様な方法で、表題化合物 (0.96 g) を得た。

c) (S) - 2 - { [(S) - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 1 - ピロリジニル〕 カルボニル〕 - N - [(4 - メチルフェニル) メチル〕 - 1 - ピロリジンカルボキサミド

(S) - N - [(4 - メチルフェニル) メチル〕 - 2 - { [(S) - 2 - { (フェニルメチルオキシ) アセチル〕 - 1 - ピロリジニル〕 カルボニル〕 - 1 - ピロリジンカルボキサミド (0.96 g) より実施例 5 - d) と同様な方法で、表題化合物 (0.48 g) を得た (表 2 参照)。

実施例 11

(S) - 2 - { [(S) - 2 - (ベンゾイルオキシアセチル) - 1 - ピロリジ

ニル〕カルボニル〕-N-〔(4-メチルフェニル)メチル〕-1-ピロリジン
カルボキサミド(化合物8)

実施例10で得られた(S)-2-〔〔(S)-2-(ヒドロキシアセチル)-1-ピロリジニル〕カルボニル〕-N-〔(4-メチルフェニル)メチル〕-1-ピロリジンカルボキサミド(0.46g)のピリジン溶液(4.5ml)に、塩化ベンゾイル(0.17ml)を加え、氷冷下、4時間攪拌した。反応液を飽和硫酸水素カリウム中に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、表題化合物(0.37g)を得た(表2参照)。

実施例12

(S)-2-〔〔(S)-2-(ヒドロキシアセチル)-1-ピロリジニル〕カルボニル〕-1-〔(4-メトキシフェニル)オキシアセチル〕ピロリジン
(化合物9)

a) (S)-2-〔〔(S)-2-〔1-ヒドロキシ-2-(フェニルメチルオキシ)エチル〕-1-ピロリジニル〕カルボニル〕-1-〔(4-メトキシフェニル)オキシアセチル〕ピロリジン

(4-メトキシフェニル)オキシ酢酸(273mg)と、(S)-2-〔1-ヒドロキシ-2-(フェニルメチルオキシ)エチル〕-1-(L-プロリン)ピロリジン塩酸塩(586mg)を用い、実施例5-b)と同様の反応により、表題化合物(988mg)を得た。

b) (S)-1-〔(4-メトキシフェニル)オキシアセチル〕-2-〔〔(S)-2-〔(フェニルメチルオキシ)アセチル〕-1-ピロリジニル〕カルボニル〕ピロリジン

(S)-2-〔〔(S)-2-〔1-ヒドロキシ-2-(フェニルメチルオキシ)エチル〕-1-ピロリジニル〕カルボニル〕-1-〔(4-メトキシフェニル)オキシアセチル〕ピロリジン(988mg)のトルエン(1ml)、DMSO(1.5ml)およびトリエチルアミン(0.7ml)の混合溶媒溶液に、氷冷下、三酸化イオウ-ピリジン錯体(716mg)を加え、2.5時間攪拌した。

反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム、水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム-メタノール）に付し、表題化合物（673mg）を得た。

c) (S)-2-[[(S)-2-(ヒドロキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-1-[(4-メトキシフェニル)オキシアセチル]ピロリジン

(S)-1-[(4-メトキシフェニル)オキシアセチル]-2-[[(S)-2-[(フェニルメチルオキシ)アセチル]-1-ピロリジニル]カルボニル]ピロリジン（673mg）を実施例5-d)と同様の反応に付し、表題化合物（478mg）を得た（表3参照）。

実施例13

(S)-1-[(4-メトキシフェニル)オキシアセチル]-2-[[(S)-2-(ピバロイルオキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]ピロリジン（化合物10）

実施例12で得られた(S)-2-[[(S)-2-(ヒドロキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-1-[(4-メトキシフェニル)オキシアセチル]ピロリジン（284mg）を実施例7と同様の反応に付し、表題化合物（198mg）を得た（表3参照）。

実施例14

(S)-2-[[(S)-2-(ヒドロキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-1-オクタノイルピロリジン（化合物11）

a) (S)-2-[[(S)-2-[1-ヒドロキシ-2-(フェニルメチルオキシ)エチル]-1-ピロリジニル]カルボニル]-1-オクタノイルピロリジン

オクタン酸（1.08g）と(S)-2-[1-ヒドロキシ-2-(フェニルメチルオキシ)エチル]-1-(L-プロリル)ピロリジン塩酸塩（2.93g）を用い、実施例5-b)と同様の反応により、表題化合物（2.66g）を得た。

b) (S) - 1 - オクタノイル - 2 - [[(S) - 2 - [(フェニルメチルオキシ) アセチル] - 1 - ピロリジニル] カルボニル] ピロリジン

(S) - 2 - [[(S) - 2 - [1 - ヒドロキシ - 2 - (フェニルメチルオキシ) エチル] - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - 1 - オクタノイルピロリジン

(2.66 g) を実施例 12 - b) と同様の反応に付し、表題化合物 (2.16 g) を得た。

c) (S) - 2 - [[(S) - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - 1 - オクタノイルピロリジン

(S) - 1 - オクタノイル - 2 - [[(S) - 2 - [(フェニルメチルオキシ) アセチル] - 1 - ピロリジニル] カルボニル] ピロリジン (1.77 g) を実施例 5 - d) と同様の反応に付し、表題化合物 (1.44 g) を得た (表 3 参照)。

実施例 15

(S) - 2 - [[(S) - 2 - (アセトキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - 1 - オクタノイルピロリジン (化合物 12)

実施例 14 で得られた (S) - 2 - [[(S) - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - 1 - オクタノイルピロリジン (1.06 g) のピロリジン溶液 (2.4 ml) に、氷冷下、無水酢酸 (0.42 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を 1% 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1% 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウムおよび水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム - メタノール) に付し、表題化合物 (1.02 g) を得た (表 4 参照)。

実施例 16

(S) - 2 - [[(S) - 2 - (ベンゾイルオキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - 1 - オクタノイルピロリジン (化合物 13)

実施例 14 で得られた (S) - 2 - [[(S) - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - 1 - オクタノイルピロリジン (176 mg) を実施例 6 と同様の反応に付し、表題化合物 (137 mg) を得た (表 4 参照)。

実施例 17

(R) - 4 - [[(S) - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - 3 - (フェニルメチルオキシカルボニル) チアゾリジン (化合物 14)

a) N - (ベンジルオキシカルボニル) - L - チオプロリル - L - プロリン
メチルエステル

N - (ベンジルオキシカルボニル) - L - チオプロリン (8.02 g) と L - プロリン メチルエステル塩酸塩 (5.46 g) を用い、実施例 5 - b) と同様の反応により、表題化合物 (11.84 g) を得た。

b) N - (ベンジルオキシカルボニル) - L - チオプロリル - L - プロリン

N - (ベンジルオキシカルボニル) - L - チオプロリル - L - プロリン メチルエステル (11.84 g) のメタノール溶液 (120 ml) に、氷冷下、1 N 水酸化ナトリウム (45 ml) を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を水に溶解した。氷冷下、濃塩酸で酸性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗、濃縮し、表題化合物 (6.47 g) を得た。

c) (R) - 4 - [[(S) - 2 - (ジアゾアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - 3 - (フェニルメチルオキシカルボニル) チアゾリジン

N - (ベンジルオキシカルボニル) - L - チオプロリル - L - プロリン (1.82 g) を実施例 1 - a) と同様の反応に付し、表題化合物の粗成物 (1.94 g) を得た。

d) (R) - 4 - [[(S) - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - 3 - (フェニルメチルオキシカルボニル) チアゾリジン

(R) - 4 - [[(S) - 2 - (ジアゾアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - 3 - (フェニルメチルオキシカルボニル) チアゾリジンの粗成物 (970 mg) と硫酸銅・5水和物 (数 mg) に、1, 4 - ジオキサネ - 水 (5 ml - 5 ml) を加え、100°C で 0.5 時間加熱した。1, 4 - ジオキサネを減圧下留去した後、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10 % クエン酸、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム－メタノール）に付し、表題化合物（92mg）を得た（表4参照）。

実施例18

(S)－2－{[(S)－2－(アセトキシアセチル)－1－ピロリジニル]カルボニル}－N－(4－クロロフェニルメチル)－1－ピロリジンカルボキサミド（化合物15）

a) N－{[(4－クロロフェニルメチル)アミノカルボニル]－L－プロリル－L－プロリンメチルエステル

4－クロロフェニル酢酸（1.71g）とL－プロリル－L－プロリンメチルエステル塩酸塩（2.47g）を用い、実施例8－c）と同様の反応により、表題化合物（2.07g）を得た。

b) N－{[(4－クロロフェニルメチル)アミノカルボニル]－L－プロリル－L－プロリン

N－{[(4－クロロフェニルメチル)アミノカルボニル]－L－プロリル－L－プロリンメチルエステル（2.07g）を実施例17－b）と同様の反応に付し、表題化合物（1.25g）を得た。

c) (S)－N－(4－クロロフェニルメチル)－2－{[(S)－2－(ジアゾアセチル)－1－ピロリジニル]カルボニル}－1－ピロリジンカルボキサミド

N－{[(4－クロロフェニルメチル)アミノカルボニル]－L－プロリル－L－プロリン（760mg）を実施例1－a）と同様の反応に付し、表題化合物（234mg）を得た。

d) (S)－2－{[(S)－2－(アセトキシアセチル)－1－ピロリジニル]カルボニル}－N－(4－クロロフェニルメチル)－1－ピロリジンカルボキサミド

(S)－N－(4－クロロフェニルメチル)－2－{[(S)－2－(ジアゾアセチル)－1－ピロリジニル]カルボニル}－1－ピロリジンカルボキサミド（234mg）を実施例1－b）と同様の反応に付し、表題化合物（24mg）

を得た（表 4 参照）。

実施例 19

(S) - 2 - [{ (S) - 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - オキソブチル) - 1 - ピロリジニル } カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1 - ピロリジンカルボキサミド (化合物 1.6)

a) (S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - [1 - ヒドロキシ - 4 - (フェニルメチルオキシ) ブチル] ピロリジン

1 - クロロ - 3 - (フェニルメチルオキシ) プロパン (5.00 g) より調製した 3 - (フェニルメチルオキシ) プロピルマグネシウム クロライドの THF 溶液 (30 ml) に、 -78°C にて、N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - プロリナール (4.50 g) の THF 溶液 (20 ml) を滴下した。15 分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム (10 ml) を加え、反応液の温度を室温までもどした。反応液を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: n - ヘキサン - 酢酸エチル) に付し、表題化合物の 2 種の立体異性体 (低極性異性体 1.89 g 及び高極性異性体 3.05 g) を得た。

b) (S) - 2 - [{ (S) - 2 - [1 - ヒドロキシ - 4 - (フェニルメチルオキシ) ブチル] - 1 - ピロリジニル } カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1 - ピロリジンカルボキサミド

(S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - [1 - ヒドロキシ - 4 - (フェニルメチルオキシ) ブチル] ピロリジン (高極性異性体、3.00 g) に 4 N 塩酸 (1, 4 - ジオキサン溶液、20 ml) を加え、室温で 30 分間放置した。反応液を濃縮後、残渣を実施例 5 - b) と同様にして、L - プロリン (0.99 g)、ベンジルイソシアナート (0.97 g) 及びトリエチルアミン (0.87 g) を DMF (10 ml) 中、室温で 1 時間攪拌することによって得られる N - (ベンジルアミノカルボニル) - L - プロリンと反応させることにより表題化合物 (2.20 g) を得た。

c) (S) - 2 - [[(S) - 2 - [1 - オキソ - 4 - (フェニルメチルオキシ) ブチル] - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1 - ピロリジンカルボキサミド

(S) - 2 - [[(S) - 2 - [1 - ヒドロキシ - 4 - (フェニルメチルオキシ) ブチル] - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1 - ピロリジンカルボキサミド (2.19 g) を実施例 12 - b) と同様の反応に付し、表題化合物 (1.62 g) を得た。

d) (S) - 2 - [[(S) - 2 - (4 - ヒドロキシ - 1 - オキソブチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1 - ピロリジンカルボキサミド

(S) - 2 - [[(S) - 2 - [1 - オキソ - 4 - (フェニルメチルオキシ) ブチル] - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1 - ピロリジンカルボキサミド (1.00 g) を実施例 5 - d) と同様の反応に付し、表題化合物 (180 mg) を得た (表 5 参照)。

実施例 20

(S) - 2 - [[(S) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - オキソプロピル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1 - ピロリジンカルボキサミド (化合物 17)

a) (S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - [2 - (エトキシカルボニル) - 1 - ヒドロキシエチル] ピロリジン

ジイソプロピルアミン (5.3 ml) の THF 溶液 (5 ml) に、アルゴン雰囲気下、 -40°C で n - ブチルリチウムの 1.6 M n - ヘキサン溶液 (23.5 ml) を加え、5 分間攪拌後、氷冷下で 30 分間攪拌した。 -78°C に冷却後、酢酸エチル (3.7 ml) を滴下し 15 分間攪拌した。N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - プロリナール (4.98 g) の THF 溶液 (18 ml) を -78°C にて滴下し、1.5 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム (20 ml) を加え、反応液の温度を室温にもどした。反応液を水中に注ぎエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：n-ヘキサン-酢酸エチル）に付し、表題化合物（5.73 g）を得た。

b) (S)-2-[[(S)-2-〔2-(エトキシカルボニル)-1-ヒドロキシエチル]-1-ピロリジニル]カルボニル]-N-(フェニルメチル)-1-ピロリジンカルボキサミド

(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-〔2-(エトキシカルボニル)-1-ヒドロキシエチル]ピロリジン（5.73 g）に4N塩酸（1,4-ジオキサン溶液、50 ml）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮乾固後、残渣を実施例3-a）と同様にして、L-プロリン（1.15 g）、ベンジルイソシアナート（1.13 g）及びトリエチルアミン（1.01 g）をDMF（10 ml）中、室温で1時間攪拌することによって得られるN-(ベンジルアミノカルボニル)-L-プロリンと反応させることにより表題化合物（3.36 g）を得た。

c) (S)-2-[[(S)-2-(1,3-ジヒドロキシプロピル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-N-(フェニルメチル)-1-ピロリジンカルボキサミド

(S)-2-[[(S)-2-〔2-(エトキシカルボニル)-1-ヒドロキシエチル]-1-ピロリジニル]カルボニル]-N-(フェニルメチル)-1-ピロリジンカルボキサミド（3.36 g）のTHF-エタノール混合溶液（1:1, 50 ml）に、氷冷下、塩化リチウム（0.678 g）と水素化ホウ素ナトリウム（0.605 g）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を吸引濾過し、濾液を濃縮した。残渣をクロロホルムに溶かし、氷水中に注ぎ分液した。水層を食塩で飽和させた後、クロロホルムで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム-メタノール）に付し、表題化合物（2.50 g）を得た。

d) (S)-2-[[(S)-2-〔3-(tert-ブチルジメチルシリロキシ)-1-ヒドロキシプロピル]-1-ピロリジニル]カルボニル]-N-(フェニルメチル)-1-ピロリジンカルボキサミド

(S) - 2 - [[(S) - 2 - (1, 3-ジヒドロキシプロピル) - 1-ピロリジニル] カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1-ピロリジンカルボキサミド (1.13 g) の塩化メチレン溶液 (6 ml) にトリエチルアミン (0.5 ml)、4-ジメチルアミノピリジン (20 mg) 及び *tert*-ブチルジメチルシリル クロライド (497 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム-メタノール) に付し、表題化合物 (1.02 g) を得た。

e) (S) - 2 - [[(S) - 2 - (3-ヒドロキシ-1-オキソプロピル) - 1-ピロリジニル] カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1-ピロリジンカルボキサミド

(S) - 2 - [[(S) - 2 - [3 - (*tert*-ブチルジメチルシリロキシ) - 1-ヒドロキシプロピル] - 1-ピロリジニル] カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1-ピロリジンカルボキサミド (1.01 g) のトルエン (2 ml)、DMSO (3 ml) 及びトリエチルアミン (0.94 ml) の混液溶液に、氷冷下、三酸化イオウ-ピリジン錯体 (985 mg) を加え3時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を10%クエン酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム、1%次亜塩素酸、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム-メタノール) に付し、(S) - 2 - [[(S) - 2 - [3 - (*tert*-ブチルジメチルシリロキシ) - 1-オキソプロピル] - 1-ピロリジニル] カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1-ピロリジンカルボキサミド (374 mg) 及び表題化合物 (280 mg) を得た (表5参照)。

実施例 21

(R) - 4 - (3-ヒドロキシ-1-オキソプロピル) - 3 - [[(S) - 1 - (フェニルメチルオキシカルボニル) - 2-ピロリジニル] カルボニル] チアゾリジン (化合物 18)

a) (R) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - [2 - (エトキシカルボニル) - 1 - ヒドロキシエチル] チアゾリジン

N - (tert-ブトキシカルボニル) - L - チオプロリナール (14.78 g) を実施例 20 - a) と同様の反応に付し、表題化合物 (25.08 g) を得た。

b) (R) - 4 - [2 - (エトキシカルボニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - [[(S) - 1 - (フェニルメチルオキシカルボニル) - 2 - ピロリジニル] カルボニル] チアゾリジン

(R) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - [2 - (エトキシカルボニル) - 1 - ヒドロキシエチル] チアゾリジン (18.13 g) に、氷冷下、4N塩酸 (1,4-ジオキサン溶液、90 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮乾固後、残渣を実施例 3 - a) と同様にして、N - (ベンジルオキシカルボニル) - L - プロリン (9.97 g) と反応させることにより表題化合物 (2.30 g) を得た。

c) (R) - 4 - (1,3-ジヒドロキシプロピル) - 3 - [[(S) - 1 - (フェニルメチルオキシカルボニル) - 2 - ピロリジニル] カルボニル] チアゾリジン

(R) - 4 - [2 - (エトキシカルボニル) - 1 - ヒドロキシエチル] - 3 - [[(S) - 1 - (フェニルメチルオキシカルボニル) - 2 - ピロリジニル] カルボニル] チアゾリジン (2.30 g) を実施例 20 - c) と同様の反応に付し、表題化合物 (1.09 g) を得た。

d) (R) - 4 - [3 - (tert-ブチルジメチルシリロキシ) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 3 - [[(S) - 1 - (フェニルメチルオキシカルボニル) - 2 - ピロリジニル] カルボニル] チアゾリジン

(R) - 4 - (1,3-ジヒドロキシプロピル) - 3 - [[(S) - 1 - (フェニルメチルオキシカルボニル) - 2 - ピロリジニル] カルボニル] チアゾリジン (1.09 g) を実施例 20 - d) と同様の反応に付し、表題化合物 (1.44 g) を得た。

e) (R) - 4 - [3 - (t e r t - ブチルジメチルシリロキシ) - 1 - オキソプロピル] - 3 - [[(S) - 1 - (フェニルメチルオキシカルボニル) - 2 - ピロリジニル] カルボニル] チアゾリジン

(R) - 4 - [3 - (t e r t - ブチルジメチルシリロキシ) - 1 - ヒドロキシプロピル] - 3 - [[(S) - 1 - (フェニルメチルオキシカルボニル) - 2 - ピロリジニル] カルボニル] チアゾリジン (1. 44 g) を実施例 20 - e) と同様の反応に付し、表題化合物 (701 mg) を得た。

f) (R) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 1 - オキソプロピル) - 3 - [[(S) - 1 - (フェニルメチルオキシカルボニル) - 2 - ピロリジニル] カルボニル] チアゾリジン

(R) - 4 - [3 - (t e r t - ブチルジメチルシリロキシ) - 1 - オキソプロピル] - 3 - [[(S) - 1 - (フェニルメチルオキシカルボニル) - 2 - ピロリジニル] カルボニル] チアゾリジン (215 mg) を酢酸 - THF - 水の混合溶液 (3 : 1 : 1, 3 ml) に溶かし、室温で 3 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム中へ注ぎクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、展開溶媒 : クロロホルム - メタノール) にて精製し、表題化合物 (97 mg) を得た (表 5 参照)。

これら化合物 1 ~ 18 の理化学的性状を表 1 ~ 表 5 に示した。

表 1

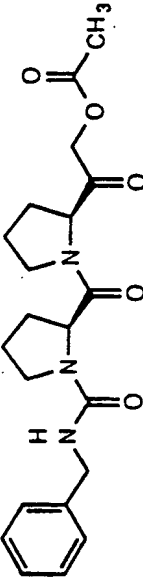
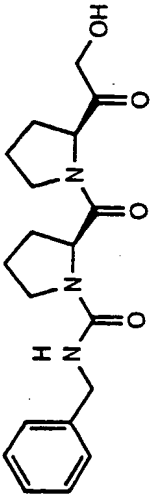
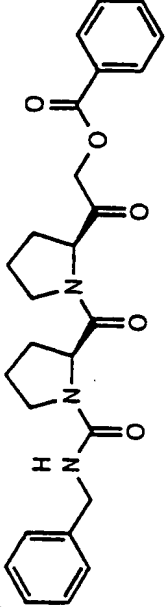
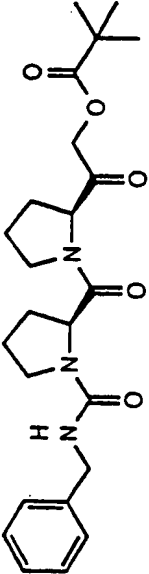
化合物 番号	構造式	性状、 融点、 旋光度 (CH ₃ OH)	MS (m/z)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ 値)
1		白色針状晶 m p 151 ~ [α] _D -152.9°	FAB-MS: 402(M ⁺), 231,203, 91,70	1.9-2.3(8H,m),2.15(3H,s),3.32(1H,m),3.49(1H,m), 3.61(1H,m),3.88(1H,m),4.33(1H,dd,J=14.3,5.0Hz), 4.51(1H,dd,J=14.3,5.9Hz),4.59(1H,m),4.66-4.73(2H, m),4.75(1H,d,J=16.9Hz),4.89(1H,d,J=16.9Hz), 7.30(5H,m)
2		白色針状晶 m p 139.7°C [α] _D -120°	FAB-MS: 359(M ⁺), 328,301, 231,203,91	1.8-2.3(8H,m),3.05(1H,t,J=5.1Hz),3.33(1H,m),3.49 (1H,m),3.62(1H,m),3.93(1H,m),4.32(1H,dd,J=19.3, 5.1Hz),4.33(1H,dd,J=14.6,5.2Hz),4.46(1H,dd,J=19.3, 5.1Hz),4.50(1H,dd,J=14.6,5.9Hz),4.60(1H,m),4.67- 4.73(2H,m),7.30(5H,m)
3		白色針状晶 m p 153.1 ~ 153.5°C [α] _D -155°	FAB-MS: 464(MH ⁺), 231,203	1.93-2.27(8H,m),3.32(1H,m),3.50(1H,m),3.62(1H, m),3.89(1H,m),4.33(1H,dd,J=14.6,5.0Hz),4.52(1H, dd,J=14.6,6.0Hz),4.64(1H,br.t),4.70(1H,m),4.78(1H, m),4.99(1H,d,J=16.7Hz),5.12(1H,d,J=16.7Hz),7.24- 7.33(5H,m),7.45(2H,m),7.58(1H,m),8.08(2H,m)
4		白色針状晶 m p 166.7 ~ 167.7°C [α] _D -149°	FAB-MS: 444(MH ⁺), 231,203	1.25(9H,s),1.93-2.35(8H,m),3.32(1H,m),3.48(1H,m), 3.60(1H,m),3.87(1H,m),4.32(1H,dd,J=14.6,4.9Hz), 4.51(1H,dd,J=14.6,6.0Hz),4.57-4.75(3H,m),4.70(1H, d,J=16.7Hz),4.85(1H,d,J=16.7Hz),7.20-7.35(5H,m)

表 2

化合物 序号	構造式	性状、 熔点、 旋光度 (CH ₃ OH)	MS (m/z)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ 值)
5		無色油狀物	FAB-MS: 374(MH ⁺), 245, 70	1.80-2.25(8H,m), 2.80(2H,t, J=6.9Hz), 3.08(1H,br.s), 3.18(1H,m), 3.32-3.64(4H,m), 3.92(1H,dt, J=9.5, 6.9Hz), 4.26-4.37(2H,m), 4.44(1H,br.d, J=20.3Hz), 4.62-4.72(2H,m), 7.17-7.33(5H,m)
6		白色針狀晶 m p 130.9 ~ 131.6°C [α] _D -116°	FAB-MS: 390(MH ⁺), 261, 70	1.83-2.25(8H,m), 3.06(1H,br.t), 3.30(1H,m), 3.46(1H, m), 3.61(1H,dt, J=9.6, 6.5Hz), 3.79(3H,s), 3.93(1H,dt, J=9.6, 6.8Hz), 4.26(1H,dd, J=14.2, 5.0Hz), 4.31(1H,dd, J=18.9, 5.2Hz), 4.42(1H,dd, J=14.2, 5.8Hz), 4.45(1H,dd, J=18.9, 4.4Hz), 4.52(1H,br.t), 4.65-4.73(2H,m), 6.85 (2H,d, J=8.7Hz), 7.22(2H,d, J=8.7Hz)
7		白色針狀晶 m p 115.2 ~ 116.3°C	FAB-MS: 374(MH ⁺), 245, 70	1.82-2.30(8H,m), 2.32(3H,s), 3.30(1H,m), 3.47(1H,m), 3.61(1H,dt, J=9.5, 6.5Hz), 3.93(1H,dt, J=9.5, 6.9Hz), 4.28(1H,dd, J=14.1, 4.1Hz), 4.31(1H,d, J=18.9Hz), 4.45 (1H,d, J=18.9Hz), 4.45(1H,dd, J=14.1, 4.8Hz), 4.55(4H, br.t), 4.67-4.73(2H,m), 7.12(2H,d, J=8.0Hz), 7.19(2H, d, J=8.0Hz)
8		白色針狀晶 m p 162.8 ~ 163.4°C [α] _D -148°	FAB-MS: 478(MH ⁺), 245, 105, 70	1.93-2.31(8H,m), 2.32(3H,s), 3.30(1H,m), 3.48(1H,m), 3.62(1H,m), 3.90(1H,m), 4.28(1H,dd, J=14.2, 4.8Hz), 4.46(1H,dd, J=14.2, 5.9Hz), 4.55(1H,br.t), 4.69(1H,m), 4.79(1H,m), 4.99(1H,d, J=16.8Hz), 5.11(1H,d, J=16.8 Hz), 7.12(2H,d, J=8.0Hz), 7.20(2H,d, J=8.0Hz), 7.44 (2H,m), 7.57(1H,m), 8.08(2H,m)

表 3

化合物 番号	構造式	性状、 融点、 旋光度 (CH ₃ OH)	MS (m/z)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ 値)
9		無色油状物 [α] _D -98.8°	FAB-MS: 391 (MH ⁺), 262, 234, 206	1.80-2.30 (8H, m), 3.44 (1H, br. s), 3.60 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.92 (1H, dt, J=9.6, 7.0 Hz), 4.31 (1H, d, J=19.0 Hz), 4.41 (1H, d, J=19.0 Hz), 4.57 (1H, d, J=14.0 Hz), 4.64 (1H, d, J=14.0 Hz), 4.69 (2H, dd, J=8.1, 5.2 Hz), 6.81 (2H, m), 6.88 (2H, m)
10		無色油状物 [α] _D -128°	FAB-MS: 475 (MH ⁺), 262, 234, 206	1.25 (9H, s), 1.95-2.27 (8H, m), 3.60 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.90 (1H, dt, J=9.1, 7.0 Hz), 4.57 (1H, d, J=13.9 Hz), 4.65 (1H, d, J=13.9 Hz), 4.68 (2H, m), 4.69 (1H, d, J=16.9 Hz), 4.86 (1H, d, J=16.9 Hz), 6.81 (2H, m), 6.88 (2H, m)
11		無色油状物 [α] _D -111°	FAB-MS: 353 (MH ⁺), 224, 196	0.84 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.25 (8H, m), 1.60 (2H, quintet, J=6.9 Hz), 1.85 (1H, m), 1.94 (2H, m), 2.03 (2H, quintet, J=6.9 Hz), 2.08-2.33 (5H, m), 3.27 (1H, br. s), 3.48 (1H, m), 3.60 (2H, m), 3.92 (1H, m), 4.29 (1H, d, J=18.9 Hz), 4.40 (1H, d, J=18.9 Hz), 4.62 (1H, dd, J=8.1, 3.7 Hz), 4.67 (1H, dd, J=8.3, 5.2 Hz)

表 4

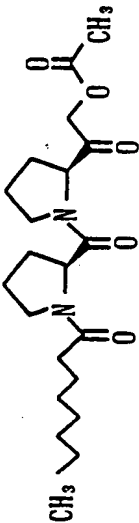
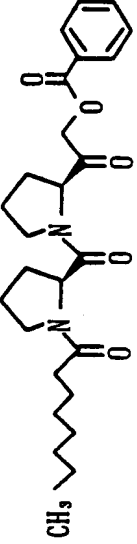
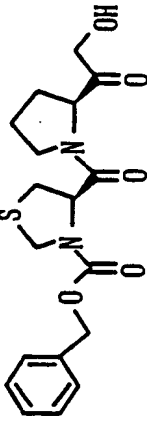
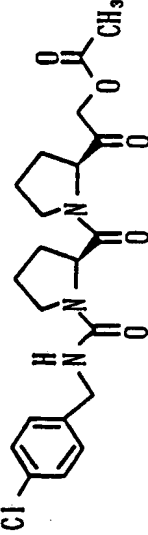
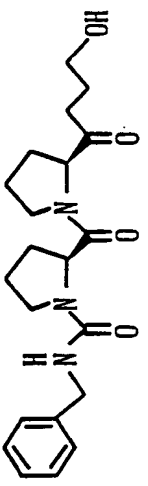
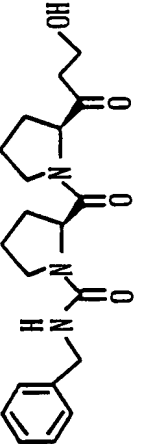
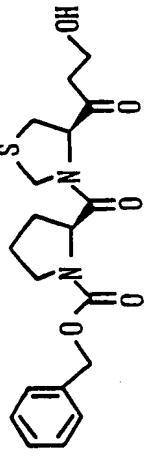
化合物 番号	構造式	性状、 融点、 旋光度 (CH ₃ OH)	MS (m/z)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ 値)
12		無色油状物 [α] _D -148°	PAB-MS: 395 (MH ⁺), 224, 196	0.85 (3H, t, J=6.6 Hz), 1.28 (8H, m), 1.63 (2H, quintet, J=7.4 Hz), 1.89-2.17 (8H, m), 2.14 (3H, s), 2.25 (2H, dt, J=4.0, 7.7 Hz), 3.46-3.69 (3H, m), 3.90 (1H, m), 4.66 (2H, m), 4.70 (1H, d, J=16.9 Hz), 4.85 (1H, d, J=16.9 Hz)
13		無色油状物 [α] _D -131°	PAB-MS: 457 (MH ⁺), 224, 196	0.87 (3H, t, J=6.9 Hz), 1.29 (8H, m), 1.63 (2H, quintet, J=7.2 Hz), 1.91-2.39 (10H, m), 3.50 (1H, dt, J=9.7, 6.8 Hz), 3.64 (2H, m), 3.91 (1H, m), 4.65 (1H, dd, J=7.9, 3.8 Hz), 4.77 (1H, dd, J=7.9, 4.3 Hz), 4.98 (1H, d, J=16.8 Hz), 5.11 (1H, d, J=16.8 Hz), 7.45 (2H, m), 7.58 (1H, m), 8.07 (2H, m)
14		無色油状物 [α] _D -148°	PAB-MS: 379 (MH ⁺), 335	1.7-2.2 (4H, m), 3.12-3.90 (5H, m), 4.26-5.20 (8H, m), 7.34 (5H, m)
15		無色油状物 [α] _D -107°	PAB-MS: 436 (MH ⁺), 376, 295, 267, 265 237	1.86-2.22 (8H, m), 2.14 (3H, s), 3.33 (1H, m), 3.47-3.67 (2H, m), 3.82 (1H, m), 4.26 (1H, dd, J=15.0, 5.5 Hz), 4.47 (1H, dd, J=15.0, 6.2 Hz), 4.62 (2H, m), 4.72 (1H, d, J=16.9 Hz), 4.83 (1H, m), 4.87 (1H, d, J=16.9 Hz), 7.22-7.36 (4H, m)

表 5

化合物 番号	構 造 式	性状、 融点、 旋光度 (CH ₃ OH)	MS (m/z)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ 値)
16		白色針状晶 mp 119.5~ 120.5°C [α] _D -116°	FAB-MS (Pos): 370 (M ⁺ -OH) 231, 203 FAB-MS (Neg): 385 (M ⁺ -H), 152	1.74-2.20 (1H, m), 2.56 (1H, dt, J=17.3, 6.4 Hz), 2.77 (1H, dt, J=17.3, 6.9 Hz), 3.31 (1H, dd, J=14.5, 7.1 Hz), 3.48 (1H, m), 3.55-3.65 (3H, m), 3.88 (1H, dt, J=9.5, 7.0 Hz), 4.31 (1H, dd, J=14.7, 4.7 Hz), 4.51 (1H, dd, J=14.7, 5.9 Hz), 4.62-4.72 (3H, m), 7.20-7.37 (5H, m)
17		白色針状晶 mp 140.6~ 141.2°C [α] _D -114°	FAB-MS: 374 (M ⁺), 307, 231, 203, 154	1.70 (1H, br. s), 1.80 (1H, m), 1.92-2.26 (7H, m), 2.57 (1H, ddd, J=14.9, 7.0, 3.6 Hz), 2.83 (1H, ddd, J=14.9, 7.1, 3.9 Hz), 3.31 (1H, dd, J=14.5, 7.5 Hz), 3.48 (1H, m), 3.63 (1H, dt, J=9.6, 6.6 Hz), 3.80-4.02 (3H, m), 4.35 (1H, dd, J=14.6, 5.3 Hz), 4.49 (1H, dd, J=14.6, 5.9 Hz), 4.60-4.76 (3H, m), 7.20-7.37 (5H, m)
18		無色油状物 [α] _D -114°	FAB-MS: 393 (M ⁺), 349, 160	1.80-2.30 (5H, m), 2.55-4.00 (8H, m) 4.46-5.20 (6H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

また、本発明はこれら実施例に限られるものでないことは勿論であり、例えば、表 6 に示した化合物 19 ～ 34 も上記同様にして得ることができ、本発明に属するものである。なお、表中の Me はメチル基を、Et はエチル基をそれぞれ示す。

表 6

化合物番号	構造式	化合物番号	構造式
19		27	
20		28	
21		29	
22		30	
23		31	
24		32	
25		33	
26		34	

次に、本発明に係わる前記一般式〔1〕で示される化合物のin vitro系におけるプロリルエンドペプチダーゼ阻害活性及び各種蛋白質分解酵素に対する阻害活性について試験を行った。

試験例 1

プロリルエンドペプチダーゼ阻害活性

0. 1 Mリン酸カリウム-ナトリウム緩衝液 (pH 7. 0) 2 6 7 5 μ l、本発明化合物の 0. 1 Mリン酸カリウム-ナトリウム緩衝液溶液 (pH 7.0) 1 0 0 μ l 及びラットの脳より抽出したプロリルエンドペプチダーゼの 2 5 mMリン酸ナトリウム緩衝液溶液 (1 2 3 単位/l, pH 6. 8, 1 mMジチオスレイトール及び 0. 5 mM EDTAを含む。J. Neurochem., 35, 527 (1980) に記載の方法を用いた) 1 0 0 μ l の混合液を、30℃で30分間ブレインキュベートした。これに 0. 2 mM 7-(N-スクシニル-L-グルチル-L-プロリル)-4-メチルクマリンアミド ((株) ペプチド研究所製) の 0. 1 Mリン酸カリウム-ナトリウム緩衝液溶液 (pH 7. 0) 1 2 5 μ l を加え、30℃で1時間インキュベートした。反応液を氷中 (0℃) にひたして反応を停止し、10分後に励起波長 370 nm、蛍光波長 440 nmにおける蛍光強度 (a_1) を測定した。同時に上記の系で、プロリルエンドペプチダーゼ溶液の代わりに 25 mMリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6. 8, 1 mM ジチオスレイトール及び 0. 5 mM EDTAを含む) を用いた実験と、本発明化合物溶液の代わりに 0. 1 Mリン酸カリウム-ナトリウム緩衝液 (pH 7. 0) を用いた実験を行い、各々、蛍光強度 a_2 および a_3 を測定した (蛋白質核酸酵素、29, 127 (1984) 参照)。プロリルエンドペプチダーゼ阻害率を次式により計算し、50%阻害に必要な濃度 (IC_{50}) を片対数グラフを用いて求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = \left(1 - \frac{a_1 - a_2}{a_3 - a_2} \right) \times 100$$

試験結果を表 7 に示す。

表 7

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	化合物番号	IC ₅₀ (nM)
1	0.1	9	2
2	0.1	10	10
3	0.1	11	0.4
4	1	12	2
5	0.3	13	8
6	0.7	14	1
8	0.4	15	2

本試験結果から明らかなように、本発明化合物はプロリルエンドペプチダーゼに対して優れた阻害活性を有することが認められた。

試験例 2

各種蛋白質分解酵素に対する阻害活性

公知の試験法に従って本発明化合物について所定濃度における各種蛋白質分解酵素に対する阻害活性の特異性について試験したところ、表 8 から明かな通り、本発明化合物はプロリルエンドペプチダーゼを特異的に阻害することが認められた。

表 8

化合物番号	濃度 (μM)	プロリルエンドペプチダーゼ	トリプシン	キモトリプシン	ロイシンアミノペプチダーゼ	エラスターゼ	カテプシンB
1	0.1	100	0	0	0	0	0
2	0.1	98	0	0	0	0	0
3	0.1	98	0	0	0	0	0
4	0.1	97	0	0	0	0	0
5	0.1	100	0	0	0	0	0
6	0.1	100	0	0	0	0	0
8	0.1	100	0	0	0	0	0

なお、プロリルエンドペプチダーゼを除く各種蛋白質分解酵素阻害活性の測定方法及び阻害率の算出方法は、下記のとおりである。

トリプシン阻害活性の測定

本試験においては、測定用緩衝液としては 50 mM トリスー塩酸緩衝液 (pH

8. 0) を使用した。

同緩衝液 $850\ \mu\text{l}$ 、本発明化合物の同緩衝液溶液 $50\ \mu\text{l}$ 及びトリプシン (ウシ膵臓由来、シグマ社製) の $0.02\ \mu\text{M}$ 同緩衝液溶液 $50\ \mu\text{l}$ の混合液に、7- (プロリル-フェニルアラニル-アルギニル) -4-メチルクマリンアミド (株) ペプチド研究所製) の $200\ \mu\text{M}$ 同緩衝液溶液 $50\ \mu\text{l}$ を加え、 30°C で1時間インキュベートした。反応液を氷中 (0°C) に浸して反応を停止し、1時間後に励起波長 $370\ \text{nm}$ 、蛍光波長 $440\ \text{nm}$ における蛍光強度 (b_1) を測定した。同時に上記の系で、トリプシン溶液の代わりに同緩衝液を用いた実験と、本発明化合物溶液のかわりに同緩衝液を用いた実験を行い、同様にして、各々蛍光強度 (b_2) 及び (b_3) を測定した。

キモトリプシン阻害活性の測定

測定用緩衝液として $50\ \text{mM}$ トリス-塩酸緩衝液 ($\text{pH } 8.0$) を、酵素溶液としてキモトリプシン (ウシ膵臓由来、シグマ社製) の $0.2\ \mu\text{M}$ 同緩衝液溶液を、基質溶液として 7- (N-スクシニル-ロイシル-ロイシル-バリル-チロシル) -4-メチルクマリンアミド (株) ペプチド研究所製) の $200\ \mu\text{M}$ 同緩衝液溶液を用い、上記と全く同様にして、各々蛍光強度 c_1 、 c_2 及び c_3 を測定した。

ロイシンアミノペプチダーゼ阻害活性の測定

測定用緩衝液として $50\ \text{mM}$ トリス-塩酸緩衝液 ($\text{pH } 8.0$) を、酵素溶液としてロイシンアミノペプチダーゼ (ブタ腎臓由来、シグマ社製) の $0.2\ \mu\text{M}$ 同緩衝液溶液を、基質溶液として 7-ロイシル-4-メチルクマリンアミド (株) ペプチド研究所製) の $200\ \mu\text{M}$ 同緩衝液溶液を用い、上記と全く同様にして、各々蛍光強度 d_1 、 d_2 及び d_3 を測定した。

エラスターゼ阻害活性の測定

測定用緩衝液として $1\ \text{mM}$ トリス-塩酸緩衝液 ($\text{pH } 8.5$) を、酵素溶液としてエラスターゼ (ブタ膵臓由来、シグマ社製) の $0.2\ \mu\text{M}$ 同緩衝液溶液を、基質溶液として 7- (N-スクシニル-アラニル-プロリル-アラニル) -4-メチルクマリンアミド (株) ペプチド研究所製) の $200\ \mu\text{M}$ 同緩衝液溶液を

用い、上記と全く同様にして、各々蛍光強度 e_1 、 e_2 及び e_3 を測定した。

カテプシンB阻害活性の測定

測定用緩衝液として100mMリン酸ナトリウム緩衝液(pH6.0; 1.33 mM EDTA・Na₂を含む)を、酵素溶液としてカテプシンB(ウシ脾臓由来、シグマ社製)の0.02 μ M同緩衝液溶液を、基質溶液として7-(N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニル-L-アルギニル)-4-メチルクマリンアミド((株)ペプチド研究所製)の200 μ M同緩衝液溶液を用い、上記と全く同様にして、各々蛍光強度 f_1 、 f_2 及び f_3 を測定した。

この様にして測定した蛍光強度 x_1 、 x_2 及び x_3 (x はb, c, d, e 及び fを表す)を用い、各種蛋白質分解酵素に対する阻害率を次式により計算した。

$$\text{阻害率 (\%)} = \left(1 - \frac{x_1 - x_2}{x_3 - x_2} \right) \times 100$$

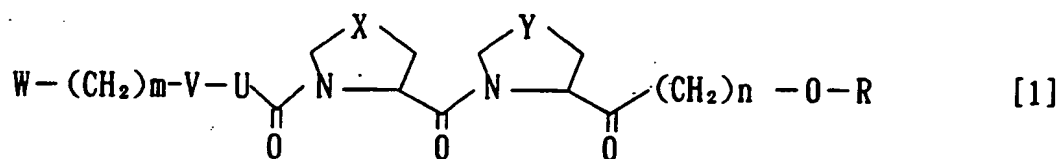
産業上の利用可能性

本発明に係わる前記一般式〔1〕で示される化合物又はその医薬上許容される塩は、プロリルエンドペプチダーゼに対しては非常に強い阻害活性を有するが、トリプシン、キモトリプシン、ロイシンアミノペプチダーゼ、エラスターゼ、カテプシンB等のプロテアーゼに対しては全く作用しないことが認められ、これよりプロリン残基を含む脳内のホルモン、神経伝達物質、例えば、TRH、サブスタンスP、ノイロテンシン、バソプレシン等の分解、不活性化を特異的に抑制する化合物であると考えられる。また、これら化合物はin vivo ステップスルー型受動的回避反応試験等でも良好な抗健忘作用あるいは学習・記憶改善効果を示した。

従って、本発明化合物はホルモン、神経伝達物質を介した諸疾患の症状改善に有効な貢献をなすことが期待できるとともに、痴呆の中核症状に直接作用する抗痴呆薬または抗健忘症薬として、アルツハイマー病を含む痴呆及び健忘症の予防及び／又は治療に用いることができる。

請求の範囲

1. 一般式〔1〕



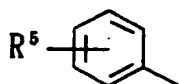
〔式中、

Rは水素原子又はアシル基であり；

Uは $-O-$ 、 $-CHR^1-$ 又は $-NR^2-$ であり（ここで R^1 は水素原子又はヘテロ環であり、 R^2 は水素原子又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基である）；

Vは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CHR^3-$ 又は $-NR^4-$ であり（ここで R^3 は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基であり、 R^4 は水素原子、低級アルキル基又はアシル基である）；

Wはメチル基、ヘテロ環又は



であり、（ここで R^5 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、水酸基又は低級アルコキシ基である）；

X及びYは同一又は異なって $-CH_2-$ 又は $-S-$ であり；

mは0～6の整数であり；

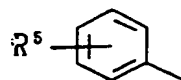
nは1～4の整数である〕で示される化合物又はその医薬上許容される塩。

2. 一般式〔1〕において、

Rは水素原子又はアシル基であり；

Uは $-O-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-NH-$ であり；Vは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-NH-$ であり；

Wはメチル基又は



であり、（ここで R^5 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、アミノ基、水酸基又は低級アルコキシ基である）；

X及びYは同一又は異なって $-CH_2-$ 又は $-S-$ であり；

mは0～6の整数であり；

nは1～4の整数である請求の範囲第1項記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

3. Rが水素原子、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、フェニルアセチル基又はフェニルプロピオニル基である請求の範囲第1項記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

4. Rが水素原子、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、フェニルアセチル基又はフェニルプロピオニル基である請求の範囲第2項記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

5. (1) (S) - 2 - [[(S) - 2 - (アセトキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1 - ピロリジンカルボキサミド、

(2) (S) - 2 - [[(S) - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1 - ピロリジンカルボキサミド、

(3) (S) - 2 - [[(S) - 2 - (ベンゾイルオキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1 - ピロリジンカルボキサミド、

(4) (S) - N - (フェニルメチル) - 2 - [[(S) - 2 - (ピバロイルオキシアセチル) - 1 - ピロリジニル] カルボニル] - 1 - ピロリジンカルボキサミド、

(5) (S) - 2 - [[(S) - 2 - (ヒドロキシアセチル) - 1 - ピロリジニル]

カルボニル] -N-(2-フェニルエチル)-1-ピロリジンカルボキサミド、

(6) (S)-2-[[(S)-2-(ヒドロキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-N-[(4-メトキシフェニル)メチル]-1-ピロリジンカルボキサミド、

(7) (S)-2-[[(S)-2-(ヒドロキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-N-[(4-メチルフェニル)メチル]-1-ピロリジンカルボキサミド、

(8) (S)-2-[[(S)-2-(ベンゾイルオキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-N-[(4-メチルフェニル)メチル]-1-ピロリジンカルボキサミド、

(9) (S)-2-[[(S)-2-(ヒドロキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-1-[(4-メトキシフェニル)オキシアセチル]ピロリジン、

(10) (S)-1-[(4-メトキシフェニル)オキシアセチル]-2-[[(S)-2-(ピバロイルオキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]ピロリジン、

(11) (S)-2-[[(S)-2-(ヒドロキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-1-オクタノイルピロリジン、

(12) (S)-2-[[(S)-2-(アセトキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-1-オクタノイルピロリジン、

(13) (S)-2-[[(S)-2-(ベンゾイルオキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-1-オクタノイルピロリジン、

(14) (R)-4-[[(S)-2-(ヒドロキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-3-(フェニルメチルオキシカルボニル)チアゾリジン、

(15) (S)-2-[[(S)-2-(アセトキシアセチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-N-(4-クロロフェニルメチル)-1-ピロリジンカルボキサミド、

(16) (S)-2-[[(S)-2-(4-ヒドロキシ-1-オキソブチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-N-(フェニルメチル)-1-ピロリジンカル

ボキサミド、

(17) (S) - 2 - [((S) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 1 - オキソプロピル) - 1 - ピロリジニル) カルボニル] - N - (フェニルメチル) - 1 - ピロリジンカルボキサミド、及び

(18) (R) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 1 - オキソプロピル) - 3 - [((S) - 1 - (フェニルメチルオキシカルボニル) - 2 - ピロリジニル) カルボニル] チアゾリジンからなる群より選ばれる請求の範囲第 1 項記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

6. 請求の範囲第 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、及び医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

7. 請求の範囲第 2 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、及び医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

8. 請求の範囲第 3 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、及び医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

9. 請求の範囲第 4 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、及び医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

10. 請求の範囲第 5 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩、及び医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01687

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D207/16, 277/06, 417/06, 417/14, A61K31/40,
31/425, 31/445, 31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D207/16, 277/06, 417/06, 417/14,
A61K31/40, 31/425, 31/445, 31/535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P	JP, A, 5-25125 (Japan Tobacco Inc. and another), February 2, 1993 (02. 02. 93) & EP, A, 468469	1-10
P	JP, A, 5-186498 (Japan Tabacco Inc. and another), July 27, 1993 (27. 07. 93) & WO, A, 93/13065	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
February 4, 1994 (04. 02. 94)

Date of mailing of the international search report
February 22, 1994 (22. 02. 94)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile N .

Authorized officer

Telephone N .

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.³ C07D207/16, 277/06, 417/06, 417/14,
A61K31/40, 31/425, 31/445, 31/535

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.³ C07D207/16, 277/06, 417/06, 417/14,
A61K31/40, 31/425, 31/445, 31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P	JP. A. 5-25125 (日本たばこ産業株式会社 外1名), 2. 2月. 1993 (02. 02. 93) & EP. A. 468469	1-10
P	JP. A. 5-186498 (日本たばこ産業株式会社 外1名), 27. 7月. 1993 (27. 07. 93) & WO. A. 93/13065	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 02. 94

国際調査報告の発送日

22.02.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松 浦 新 司

4 C 8 3 1 4

電話番号 03-3581-1101 内線 3452